ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М. І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БОНДАР РОМАН АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616-089.5-031.81:616.21:616-009.16-084

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОФІЛАКТИКА ТА КОРЕКЦІЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КЕРОВАНОЇ ГІПОТОНІЇ

222 «Медицина»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело._____Р. А. Бондар (підписано ЕЦП)

Науковий керівник: Дацюк Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України

ВІННИЦЯ – 2022

АНОТАЦІЯ

Бондар Р. А. Профілактика та корекція когнітивної дисфункції у хворих після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2022.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі анестезіології – профілактиці виникнення когнітивних порушень у отоларингологічних хворих після оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії.

До даного дослідження було включено 127 отоларингологічних пацієнтів, які протягом 2017-2018 рр. перебували на лікуванні в КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР» і яким було виконане оперативне втручання в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. Для вирішення завдань дослідження пацієнти були розділені на чотири групи в залежності від застосованого варіанту церебропротекції для профілактики ПОКД. До групи 1 увійшли 33 (19 чоловіків і 14 жінок) пацієнти середнім віком 37,85±14,8 років, у яких профілактика ПОКД не проводилась. Група 2 включала 32 (20 чоловіків, 12 жінок) пацієнтів середнім віком 37,28±13,46 років, яким періопераційно призначали етилметилгідроксипіридину сукцинат. Групу 3 склали 30 (19 чоловіків, 11 жінок) хворих середнім віком 45,3±14,98 років, котрим періопераційно вводили холіну альфосцерат. Група 4 об'єднала 32 (16 чоловіків, 16 жінок) пацієнтів середнім віком 37,88±15,11 років, яким призначали холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Всі оперативні втручання були проведені під інгаляційним ендотрахеальним севофлюрановим наркозом, комбінованим із тотальною міорелаксацією. Для досягнення керованої артеріальної гіпотонії під час операції використовували інфузію 0,5 % розчину урапідилу за допомогою інфузомату.

Методологія досліджень базувалася на оцінці загальносоматичного стану пацієнтів, системної гемодинаміки, глибини анестезії, ступеня інтраопераційної гіпотензії, оцінці показників оксидативного стресу. Нейрокогнітивна функція досліджувалась за допомогою наступних тестів: методика запам'ятовування 10 слів по А.Р. Лурія, тест Тулуз-П'єрона, тест на встановлення цифр та літер (Trial Making Test Part A та Part B), методика словесно-кольорової інтерференції Струпа.

Первинним результатом дослідження була частота розвитку ранньої та пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції. ПОКД реєстрували при зниженні показників нейропсихологічного тестування на 10 % і більше від вихідного рівня. В якості вторинних результатів оцінювався вплив досліджуваних різних варіантів церебропротекції на тривалість часу до пробудження та екстубації, відновлення після операції показника BIS-моніторингу понад 90.

ПОКД є типовим ускладненням в хірургічній практиці і часто зустрічається у літніх людей та пацієнтів із раніше існуючими нейрокогнітивними розладами. Дослідження на тваринах та людях свідчать про те, що нейрозапалення в результаті хірургічного втручання або анестезії є основним фактором розвитку ПОКД. Більше того, велика кількість літературних джерел, котра постійно зростає, зосереджена на виявленні потенційних факторів ризику розвитку ПОКД, а також на визначенні методів профілактики та лікування на основі нейрозапальної гіпотези.

При дослідженні результатів нейропсихологічного тестування груп із різними варіантами церебропротекції було встановлено, що кількість пацієнтів, у яких реєстрували ПОКД була достовірно нижчою у групах пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат або холіну альфосцерат в комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, а саме ранню ПОКД реєстрували відповідно у 16,7 % та 12,5 % пацієнтів. У групі контролю цей показник становив 39,4 %. Достовірного впливу періопераційної профілактичної медикації на частоту пізньої ПОКД через 3 місяці після операції не доведено.

Наукова новизна полягає в тому, що вперше було встановлено вплив тривалості інтраопераційної керованої гіпотензії та різних рівнів глибини анестезії на виникнення ПОКД після оперативних отоларингологічних втручань.

Встановлено, що за відсутності профілактичної церебропротекції частота виникнення когнітивної дисфункції у отоларингологічних пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією, на 7-й день після оперативного втручання склала 39,4 %, у 18,2 % ПОКД зберігалася протягом 3 місяців після операції.

Вперше встановлено, що розвиток когнітивних порушень асоціюється з дисбалансом у системі прооксидантів та антиоксидантів та значною активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, системним запаленням та збільшенням сироваткових рівнів маркерів нейронального пошкодження. Вперше доведено, що призначення препаратів етилметилгідроксипіридину сукцинату та/або холіну альфосцерату коригує ознаки ліпопероксидації білків та ліпідів, підвищує активність ензиму антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази.

Доведено, що включення препарату холіну альфосцерату та/або етилметилгідроксипіридину сукцинату до схеми періопераційної медикації дозволяє скоротити час пробудження та час перебування хворого на ШВЛ (екстубація пацієнта), зменшити частоту розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією.

Практичне значення полягає в тому, що на підставі доказових даних та власних результатів дослідження розроблено рекомендації щодо підтримання показників BIS в межах 40-50 та керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії не більше ≥ 86,5 хвилин, а також періопераційного призначення препаратів із антиоксидантною та парасимпатоміметичною активністю, що забезпечує зниження частоти розвитку ранньої ПОКД у отоларингологічних хворих та у впровадженні результатів дослідження в клінічну практику.

Проведене дослідження дозволило обґрунтувати необхідність та доцільність застосування батареї нейропсихологічних тестів для об’єктивного визначення

можливого порушення когнітивних функцій у отоларингологічних пацієнтів у доопераційному періоді.

Запропоновано включення в комплекс анестезіологічного забезпечення отоларингологічних оперативних втручань препаратів із нейропротекторними та антиоксидантними властивостями – парасимпатоміметика (холіну альфосцерат), та антиоксиданта (етилметилгідроксипіридину сукцинат), що дозволяє зменшити частоту ранніх післяопераційних когнітивних дисфункцій, які спричинені загальною анестезією та керованою гіпотонією. Доведено, що факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному періоді є вік пацієнтів ≥ 55,5 років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом ≥ 50,5. Факторами ризику виникнення пізніх ПОКД є лише вік пацієнтів ≥ 55,5 років та рівень ІЛ-18 ≥ 43,35 пг/мл у післяопераційному періоді.

Ключові слова: післяопераційна когнітивна дисфункція, інтраопераційна керована артеріальна гіпотензія, глибина анестезії, психометричне тестування, психоемоційний стан, стрес, ризик для здоров'я, маркери запалення, антиоксидантна система, нейрон-специфічна енолаза, вільнорадикальне окислення ліпідів та білків, профілактика, корекція, холіну альфосцерат, етилметилгідроксипіридину сукцинат.

ANNOTATION

Bondar R.A. Prevention and correction of cognitive dysfunction in patients after otolaringological surgical interventions in terms of general anesthesia with the use of controlled hypotension. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 – Medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, 2022.

The dissertation is devoted to the actual problem of Anesthesiology – prevention and correction of cognitive dysfunction in patients after otolaryngological surgical interventions in terms of general anesthesia with the use of controlled hypotension.

This study included 127 otolaryngological patients who were treated at the KNP "Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after MI Pirogov VOR" during 2017-2018 and who underwent surgery in terms of general anesthesia with the use of controlled hypotension. To solve the problems of the study, patients were divided into four groups depending on the applied variant of cerebroprotection for the prevention of POCD. Group 1 included 33 (19 men and 14 women) patients with a mean age of 37.85 ± 14.8 years, in whom the prevention of POCD was not performed. Group 2 included 32 (20 men, 12 women) patients with a mean age of 37.28 ± 13.46 years, who were periodically prescribed ethylmethylhydroxypyridine succinate. Group 3 consisted of 30 (19 men, 11 women) patients with a mean age of 45.3 ± 14.98 years, who were perioperatively injected with choline alfoscerate. Group 4 included 32 (16 men, 16 women) patients with a mean age of 37.88 ± 15.11 years who were prescribed choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate.

All surgeries were performed under inhalation endotracheal sevoflurane anesthesia combined with total muscle relaxation. The infusion of 0.5 % urapidil solution was used with a help of infusomate to achieve controlled arterial hypotension during the operation.

The research methodology was based on the assessment of general somatic patients' condition, systemic hemodynamics, depth of anesthesia, degree of intraoperative hypotension, assessment of oxidative stress indicators. Neurocognitive function was studied using the following tests: the method of memorizing 10 words by Luria, Toulouse-Pieron test, number and letter test (Trial Making Test Part A and Part B), Strup's verbal-color interference technique.

The primary outcome of the study was the incidence of early and late postoperative cognitive dysfunction. POCD was recorded with a decrease in neuropsychological testing by 10 % or more from baseline. As secondary results, the influence of the studied different variants of cerebroprotection on the duration of time before awakening and extubation, elevation of the BIS-monitoring index over 90 after surgery was evaluated.

POCD is a typical complication in surgical practice and is common in the elderly and patients with pre-existing neurocognitive disorders. Animal and human studies suggest that neuroinflammation as a result of surgery or anesthesia is a major factor in the

development of POCD. Moreover, the growing number of literature sources focuses on identifying potential risk factors for the development of POCD, as well as on identifying methods of prevention and treatment based on the neuroinflammatory hypothesis.

In a study of the results of neuropsychological testing of groups with different variants of cerebroprotection, it was found that the number of patients who were registered POCD was significantly lower in the groups of patients who were prescribed choline alfoscerate or choline alfoscerate in combination with ethylmethylhydroxypyridine, specifically early POCD was registered in 16.7 % and 12.5 % of patients, respectively. In the control group, the rate was 39.4 %. Significant effect of perioperative prophylactic medication on the frequency of late POCD 3 months after surgery has not been proven.

The scientific novelty is that for the first time the influence of the duration of intraoperative controlled hypotension and different levels of depth of anesthesia on the occurrence of POCD after surgical otolaryngological interventions was established.

It was established that in the absence of prophylactic cerebroprotection, the frequency of cognitive dysfunction in otolaryngological patients who underwent surgery under general anesthesia with controlled hypotension was 39.4% on the 7th day after the surgery, and 18.2% of patients had POCD that persisted during 3 months after surgery.

It was established for the first time that the development of cognitive disorders is associated with an imbalance in the system of pro-oxidants and antioxidants and significant activation of the processes of free-radical oxidation of lipids and proteins, systemic inflammation and an increase in the serum levels of markers of neuronal damage. For the first time, it has been proven that the administration of ethyl methylhydroxypyridine succinate and/or choline alfoscerate corrects the signs of lipoperoxidation of proteins and lipids, increases the activity of the enzyme of antioxidant protection - superoxide dismutase.

It has been proven that the inclusion of the drug choline alfoscerate and/or ethylmethylhydroxypyridine succinate in the scheme of perioperative medication allows to reduce the time of awakening and the time of a patient's stay on a ventilator (extubation of the patient), to reduce the frequency of early POCD in patients after surgical interventions under general anesthesia with controlled hypotension.

The practical significance is that recommendations for maintenance BIS indicators not less than 40-50.5 and controlled intraoperative arterial hypotension not more than ≥ 86.5 minutes were developed based on the evidence and own results of research, as well as perioperative administration of drugs with antioxidant and parasympathomimetic activity was implemented, which reduces the incidence of early POCD in otolaryngological patients and the results of the study were implemented in clinical practice.

The conducted study made it possible to justify the necessity and expediency of using a battery of neuropsychological tests for the objective determination of possible impairment of cognitive functions in otolaryngological patients in the preoperative period.

The inclusion of drugs with neuroprotective and antioxidant properties - parasympathomimetic (choline alfoscerate) and antioxidant (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in the complex of anesthetic support of otolaryngological surgical interventions is proposed, which allows to reduce the frequency of early postoperative cognitive dysfunctions caused by general anesthesia and controlled hypotension. It has been proven that the risk factors for the occurrence of POCD in the early postoperative period are the age of patients ≥ 55.5 years, a low level of education, the presence of surgical interventions in the anamnesis, the duration of controlled intraoperative hypotension ≥ 86.5 minutes, maintenance of the depth of intraoperative drug-induced sedation according to BIS- index ≥ 50.5. Risk factors for the occurrence of late POCD are only the age of patients ≥ 55.5 years and the level of IL-18 ≥ 43.35 pg/ml in the postoperative period.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, intraoperative controlled arterial hypotension, depth of anesthesia, psychometric testing, psychoemotional state, stress, health risk, markers of inflammation, antioxidant system, neuron specific enolase, free radical oxidation of lipids and proteins, prophylaxis, correction, choline alfoscerate, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Костюченко, А. В., Титаренко, Н. В. (2019). Патогенетичне значення оксидантного стресу у формуванні післяопераційних когнітивних порушень в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. *Медицина невідкладних станів*, 6(101), 98-103.

2. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Костюченко, А. В., Дацюк, Л. В. (2020) Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. *Медицина невідкладних станів*, 5, 86-92.

3. Бондар, Р. А. (2020) Аналіз впливу факторів ризику на розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Медицина невідкладних станів*, 6, 109-115.

4. Бондар, Р. А. (2022) Вплив різних варіантів профілактики на когнітивну дисфункцію у ранній і віддалений післяопераційний період при отоларингологічних втручаннях із керованою гіпотензією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2(26), 233-238.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В., Костюченко, А. В. (2019) Вивчення впливу холіну альфосцерату на перебіг раннього післяопераційного періоду у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. *East European Science Journal*, 6(46), 11-16.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Бевз, Г. В. (2020) Фактори розвитку когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, 3(92), 74-75.

7. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В. (2019) Корекція когнітивної дисфункції у хворих після оториноларингологічних оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Медицина невідкладних станів*, 2(97), 198-199.

8. Дацюк, О. І., Дацюк, Л. В., Бондар, Р. А. Корекція когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії. *Збірник тез наукових робіт учасників всеукраїнської науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»*. Вінниця, 2018. С. 12-13.

9. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А. Періопераційне ведення хворих: акцент на профілактику когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії. *Збірник тез наукових робіт учасників І Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих»*. Вінниця, 2017. С. 34-35.

10. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В. Використання холіну альфосцерату з метою профілактики когнітивної дисфункції у хворих, оперованих в умовах керованої гіпотензії. *Збірник тез наукових робіт учасників ІІІ Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих»*. Вінниця, 2019. С. 33-34.

11. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Дацюк, Т. О., Філоненко, Є. А., Бевз, Г. В. Профілактика ранньої когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Збірник тез наукових робіт учасників IV Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології»*. Вінниця, 2020. С. 25-26.

12. Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Бондар, Р. А., Дацюк, Л. В. Прогностичне значення факторів ризику розвитку когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій. *Збірник тез наукових робіт учасників V Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології»*. Вінниця, 2021. С.30-32.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ…….. 2

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ 15

ВСТУП 16

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ТЕОРІЇ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (Огляд літератури) 23

1.1. Дефініції та поширення післяопераційної когнітивної дисфункції у хірургічних хворих……. 23

1.2. Етіологія та патогенез післяопераційної когнітивної дисфункції……..….. 29

1.3. Діагностика післяопераційної когнітивної дисфункції…… 38

1.4. Профілактика і корекція післяопераційної когнітивної дисфункції……..…… 41

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 49

2.1. Характеристика клінічного матеріалу 49

2.2. Методи дослідження 63

2.3. Статистичні методи дослідження 69

РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АРТЕРІАЛЬНОЇ КЕРОВАНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ 72

3.1. Порівняльний аналіз результатів перебігу виходу з наркозу та нейропсихологічіного обстеження у досліджуваних групах 72

3.2. Аналіз частоти виникнення когнітивної дисфункції у пацієнтів із різними варіантами періопераційної профілактики ПОКД ……..……. 88

РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІСЛЯ ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З КЕРОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ ……..... 95

4.1. Характеристика показників оксидативного стресу, маркерів запалення та постішемічних уражень головного мозку в доопераційному періоді у отоларингологічних хворих 96

4.2. Аналіз впливу клініко-демографічних і лабораторних показників на ризик розвитку післяопераційної когнітивної дисфункці 102

4.3. Мультиваріантний регресійний аналіз можливих предикторів розвитку ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції 117

4.4. Мультиваріантний регресійний аналіз можливих предикторів розвитку пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції ……..……. 121

РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПОСТІШЕМІЧНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ: РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ……..... 126

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 136

ВИСНОВКИ 157

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 159

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 161

ДОДАТКИ 193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АКШ – аорто-коронарне шунтування

АТ – артеріальний тиск

ГЕБ – гематоенцефалічний бар’єр

ДІ – довірчий інтервал

ЕЕГ – електроенцефалографія

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

ІЛ-18 – інтерлейкін 18

ПОД – післяопераційний делірій

ПОКД – післяопераційна когнітивна дисфункція

САТ – середній артеріальний тиск

СШ – співвідношення шансів

ЦНС – центральна нервова система

ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легень

BIS – Bispectral Index *(*біспектральний індекс*)*

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery

ISPOCD1 – International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction

MMSE – Mini Mental State Examination

ROC – Receiver Operating Characteristic (ROC-крива)

SpO_2 – насиченість гемоглобіну киснем

TMT – Trial Making Test

ВСТУП

Актуальність теми. В Україні, як і в інших країнах світу, післяопераційні когнітивні дисфункції (ПОКД) є однією з актуальних проблем сучасної системи охорони здоров'я [121]. ПОКД – це когнітивний розлад, який розвивається після оперативних втручань і клінічно проявляється у вигляді порушень пам'яті, труднощів концентрації уваги, підвищенням розумової втомлюваності та порушень інших вищих функцій кори головного мозку (мислення, мова і т.п.). [156]

Частота виникнення ПОКД за даними різних авторів знаходиться у межах від 7 до 83 % в залежності від різноманітних факторів – часу їх оцінювання, виду оперативного втручання, наявності супутніх захворювань, правильної оцінки результатів тестів, їх чутливості та т.п. [179] В оториноларингологічній практиці частота ПОКД після операції з приводу кохлеарної імплантації складає 11,5%, - визначена по зміні числа Z в шкалі MoCA $\geq$ 1.96 [80].

Тож наявні у світовій літературі дані стосовно поширеності ПОКД сильно варіюють, а існуючих даних щодо частоти виникнення ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань недостатньо. Хоча якість періопераційного ведення пацієнтів за останні десятиліття істотно покращилася, ПОКД залишається частою патологією, яка може призводити не тільки до зменшення задоволеності пацієнтів лікуванням, але й до зниження довгострокової якості життя, збільшення термінів госпіталізації, ризику інших післяопераційних ускладнень і навіть смертності [28, 190]. За даними групи авторів [30] загальна анестезія негативно впливає на стан когнітивних функцій у пацієнтів з вихідною відсутністю когнітивних порушень. Наявність ПОКД в ранньому післяопераційному періоді є фактором ризику виникнення стійких когнітивних порушень, тому велике значення має ризик виникнення ПОКД у людей середнього віку, після проведення планових оперативних втручань, що значно впливає на їх працездатність та якість життя в цілому [12, 23, 237].

Зазначена проблема є надзвичайно складною та багатогранною. Вона об'єднує водночас головні фактори загальної анестезії (метаболічні, гемореологічні,

гіпоксичні, токсичні), стан соматичного та неврологічного статусу пацієнта у передопераційному періоді, вік пацієнта та безліч інших факторів [210]. З клінічної точки зору, ситуацію ускладнює відсутність єдиних стандартних тестів і методологічних підходів до діагностики порушень когнітивних функцій [134]. Підставою для діагностики когнітивного погіршення в післяопераційному періоді є зниження оцінок за нейрофізіологічними тестами. Дослідники зазвичай обирають ті батареї тестів, які, на їх думку, зможуть максимально достовірно оцінити відмінності нейрокогнітивного статусу пацієнтів [8]. В усіх дослідженнях щодо маркерів ПОКД автори погоджуються в необхідності додаткового вивчення цього питання.

Сучасний етап досліджень характеризується не тільки інтенсифікацією пошуку етіології та розкриттю елементів патогенезу ПОКД, але й надзвичайною увагою до тактики ведення й лікування таких пацієнтів. І цей аспект проблеми містить більше запитань, ніж відповідей. Безсумнівно, подальші дослідження у напрямку вивчення можливостей ефективної профілактики ПОКД в післяопераційному періоді, безумовно, покращать якість життя хірургічних пацієнтів.

Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі ПОКД, необхідність подальшого пошуку ефективних методів профілактики і корекції ПОКД, вивчення можливостей клінічного використання нейропсихологічних тестів і, можливо, показників оксидативного стресу як критеріїв верифікації діагнозу та оцінювання результатів лікування і сформувало мету та завдання нашого дослідження.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри Анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему: «Діагностика, профілактика та лікування порушень когнітивних функцій у пацієнтів різних вікових груп», номер держреєстрації № 0121U110640, у виконанні якої здобувач був відповідальним співвиконавцем.

Мета дослідження оптимізувати анестезіологічне забезпечення отоларингологічних оперативних втручань для профілактики та корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій, які спричинені загальною анестезією та керованою гіпотензією.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту розвитку ранньої та пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних пацієнтів, оперованих в умовах загальної анестезії з використанням інтраопераційної керованої артеріальної гіпотонії.

2. Дослідити до- та післяопераційні показники активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, стан системи антиоксидантного захисту та показника ступеня нейронального ушкодження у отоларингологічних хворих залежно від стану когнітивних функцій.

3. Виявити та проаналізувати фактори розвитку когнітивних дисфункцій після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотонією.

4. Дослідити здатність препаратів із антиоксидантними властивостями та впливом на холіновий обмін попереджувати розвиток когнітивних порушень після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотонією.

5. Провести порівняльне оцінювання впливу препаратів із антиоксидантною та парасимпатоміметичною активністю, а також їх комбінації, на динаміку показників активності вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, стан системи антиоксидантного захисту, нейронального ушкодження у пацієнтів після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотонією.

Об'єкт дослідження: когнітивні функції людини.

Предмет дослідження: частота та фактори ризику виникнення ПОКД, час пробудження та час перебування хворого на ШВЛ, когнітивні та психоемоційні особливості, гемодинамічні та нейрофізіологічні показники, показники

вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту, нейронального ушкодження у пацієнтів після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією, ефективність різних методів профілактики ПОКД.

Методи дослідження: загальноклінічні, нейропсихологічне тестування з використанням шкал для оцінки когнітивних функцій, проявів тривоги та депресії, біохімічні, імуноферментний, інструментальні, статистичний аналіз даних.

Наукова новизна одержаних результатів.

Встановлено, що за відсутності профілактичної церебропротекції частота виникнення когнітивної дисфункції у отоларингологічних пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією, на 7-й день після оперативного втручання склала 39,4 %, у 18,2 % ПОКД зберігалася протягом 3 місяців після операції.

Вперше встановлено, що розвиток когнітивних порушень асоціюється з дисбалансом у системі прооксидантів та антиоксидантів та значною активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, системним запаленням та збільшенням сироваткових рівнів маркерів нейронального пошкодження. Вперше доведено, що призначення препаратів етилметилгідроксипіридину сукцинату та/або холіну альфосцерату коригує ознаки ліпопероксидації білків та ліпідів, підвищує активність ензиму антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази.

Доведено, що включення препарату холіну альфосцерату та/або етилметилгідроксипіридину сукцинату до схеми періопераційної медикації дозволяє скоротити час пробудження та час перебування хворого на ШВЛ (екстубація пацієнта), зменшити частоту розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією.

Практичне значення отриманих результатів. Проведене дослідження дозволило обґрунтувати необхідність та доцільність застосування батареї нейропсихологічних тестів для об’єктивного визначення можливого порушення когнітивних функцій у отоларингологічних пацієнтів у доопераційному періоді.

Запропоновано включення в комплекс анестезіологічного забезпечення отоларингологічних оперативних втручань препаратів із нейропротекторними та антиоксидантними властивостями – парасимпатоміметика (холіну альфосцерат), та антиоксиданта (етилметилгідроксипіридину сукцинат), що дозволяє зменшити частоту ранніх післяопераційних когнітивних дисфункцій, які спричинені загальною анестезією та керованою гіпотонією. За результатами комплексного клініко-лабораторного дослідження, нейропсихологічного тестування та багатовимірного статистичного аналізу з'ясовано ряд модифікованих факторів ризику розвитку післяопераційних когнітивних дисфункцій у разі застосування загальної анестезії з керованою гіпотензією. Доведено, що факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному період є вік пацієнтів ≥ 55,5 років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом ≥ 50,5. Факторами ризику виникнення пізніх ПОКД є лише вік пацієнтів ≥ 55,5 років та рівень ІЛ-18 ≥ 43,35 пг/мл у післяопераційному періоді. Результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Вінницька центральна районна клінічна лікарня Вінницької районної ради», КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», КНП «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної ради», КНП «Шаргородська міська лікарня».

Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова при викладанні студентам, інтернам та лікарям.

Сформульовані на основі матеріалів дослідження теоретичні положення та практичні рекомендації можуть бути впроваджені у процес навчання студентів медичних ЗВО, а також включені у програми післядипломного навчання лікарів-

анестезіологів.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова література, проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи.

Разом із науковим керівником доктором медичних наук, професором Дацюком Олександром Івановичем сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати.

Здобувачем власноруч зібрано матеріал дослідження, виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження, проведено анкетування, знеболення оперативних втручань, динамічне спостереження за хворими на ПОКД, статистичний аналіз отриманих результатів.

Особисто дисертантом написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і надані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях.

Біохімічні дослідження виконані на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ імені М.І. Пирогова за консультативною допомогою д.мед.н, професора кафедри біологічної та загальної хімії Н. В. Заічко.

Дисертантом не запозичені результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на 11 Британо-Українському симпозіумі «Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії» (Київ, 2019), III Подільській всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих» (Вінниця, 2019), IV Подільській всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології» (Вінниця, 2020), V Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології» (Вінниця, 2021).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 12 наукових праць: 4 статті опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, 1 – у зарубіжному фаховому виданні «East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)», 7 – у матеріалах конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 203 сторінках машинопису і складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 37 таблицями, 33 рисунками. Список використаної літератури містить 278 джерел літератури, з яких 52 – кирилицею, 226 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ТЕОРІЇ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (огляд літератури)

1.1. Дефініції та поширення післяопераційної когнітивної дисфункції у хірургічних хворих

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) є типовим ускладненням в хірургічній практиці і часто зустрічається у літніх людей та пацієнтів із раніше існуючими нейрокогнітивними розладами. Дослідження на тваринах та людях свідчать про те, що нейрозапалення в результаті хірургічного втручання або анестезії є основним фактором розвитку ПОКД. Більше того, велика кількість літератури, яка постійно зростає, зосереджена на виявленні потенційних факторів ризику розвитку ПОКД, а також на визначенні методів лікування на основі нейрозапальної гіпотези. Однак варіативність моделей тварин та клінічних когорт ускладнює інтерпретацію результатів таких досліджень і створює бар'єр для розвитку варіантів лікування ПОКД.

Актуальність цієї проблеми обумовлюється медико–соціальними наслідками когнітивних розладів, які можуть надавати небажаний вплив не тільки на тривалість госпіталізації та її вартість, а й на якість життя хворих у віддаленому післяопераційному періоді [16].

ПОКД відноситься до довготривалого когнітивного розладу після операції, що характеризується порушенням концентрації уваги, пам’яті та навчання, які можна виявити за допомогою нейропсихологічних тестів [169]. Деякі автори описують ПОКД як недостатність когнітивних функцій в післяопераційному періоді, яка проявляється погіршенням пам'яті і уваги, мови, рахунку, просторово-часової орієнтації, здатності до абстрактного мислення і ознаками його уповільнення, розвитком або посиленням депресії [40]. Дослідження ISPOCD1 (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction) описує ПОКД як наявність

післяопераційного дефіциту принаймні в одній області психічного стану, включаючи концентрацію уваги, пам’ять, виконавчу функцію, зорово–просторові здібності та психомоторну швидкість. Для досягнення надійного діагнозу необхідно провести відповідне перед– та післяопераційне когнітивне тестування [244].

Частота ПОКД становить від 7 % до 26 % після великих некардіохірургічних операцій і навіть вище у пацієнтів старше 60 років [169, 179]. Група дослідників [4], які посилаються на дані різних авторів, в огляді літератури, що охоплює 80 самостійних досліджень, наводить таку частоту ПОКД: – в середньому 36,8 % (Canet Y. et al., 2003);

– після кардіохірургічних операцій – від 3 до 47 %, при цьому у 42 % оперованих хворих навіть через 3–5 років (Neuman M. et al., 2001);

– після некардіохірургічних втручань – від 7 до 26 %, при цьому у 9,9 % – 3 місяці і більше, у 1 % – більше 2 років (Rasmussen L.S. et al., 2003). Попередні дослідження описували більш високу частоту ПОКД при великих кардіохірургічних операціях, таких як аортокоронарне шунтування, навіть повідомляли про частоту 30 % – 80 % через кілька тижнів після кардіохірургічної операції та 10 % – 60 % через три–шість місяців після некардіохірургічної операції у літніх людей [189]. Однак нещодавно Evered et al. [93] заперечив важливість типу операції при ПОКД. Більшість літератури наголошує на необхідності проведення конкретних епідеміологічних досліджень ПОКД, і з цієї причини потрібне точне визначення ПОКД.

Тоді як частота виникнення ПОКД після кардіохірургічної та некардіохірургічної великої операції була досить добре задокументована, частоту ПОКД після малого оперативного втручання досліджувало лише кілька дослідників. Кохлеарна імплантація також вважається малою рутиною хірургічною процедурою для лікування важкої сенсоневральної втрати слуху. У більшості випадків проводиться хірургічне втручання в умовах загальної анестезії. Як повідомляється, кохлеарна імплантація – безпечне та ефективне рішення для відновлення слуху, навіть у літніх людей, з відсутність серйозних хірургічних ускладнень [62, 81, 146]. Тому було зроблено висновок, що в кохлеарній імплантації не повинні відмовляти

людям похилого віку з важкою втратою слуху, які в іншому мають гарне здоров'я [83]. Однак попередні дослідження не досліджували ПОКД як можливе ускладнення кохлеарної імплантації, залишаючи частоту виникнення ПОКД після цього типу хірургічного втручання невідомою.

ПОКД не лише знижує якість життя пацієнта та накладає серйозне навантаження на витрати на охорону здоров'я, але також збільшує смертність [114]. Незважаючи на те, що було виявлено декілька факторів ризику ПОКД, патофізіологічний механізм, що лежить в основі ПОКД, залишається незрозумілим, і на сьогодні не розроблено жодної ефективної терапії. Незважаючи на те, що патофізіологія, яка стоїть за розвитком ПОКД, все ще обговорюється, вважається, що причинними механізмами є наступні: вид анестезії, вибір анестетика, гіпоперфузія, гіпервентиляція та нейрозапалення [178]. Збільшується і кількість захворювань, особливо цереброваскулярної, серцево–судинної, аутопатогенної патології (алкоголізм, наркоманія, куріння і ін.), пов'язаних з порушеннями в когнітивній сфері [32]. Інша гіпотеза, що стосується розвитку ПОКД, включає інтраопераційну цереброваскулярну ауторегуляцію та гіпоперфузію. У пацієнтів, яким проводиться загальна анестезія, середній артеріальний тиск може виходити за межі діапазону, в якому може підтримуватися цереброваскулярна ауторегуляція. Дослідження, в якому брали участь пацієнти, яким проводились операції із застосуванням апарату штучного кровообігу, виявило, що тривалість найдовшого порушення церебро–васкулярної ауторегуляції була суттєво пов’язана з появою ПОКД [227].

Визначеними факторами ризику для пацієнтів являються похилий вік і нижчий освітній рівень, отже, знижений когнітивний резерв. Тим часом, операції на серці, великих судинах, а також операції при переломах стегнової кістки, як правило, пов’язані з ПОКД [94].

Пацієнти можуть скаржитися на легке порушення концентрації уваги, труднощі в навчанні, зниження вербальних здібностей та проблеми з аргументацією. Постановка діагнозу досить складна і вимагає нейропсихологічних досліджень, хоча одностайно прийнятої методології все ще бракує [259].

Порушення нейрокогнітивних функцій після хірургічного втручання є гетерогенним набором станів, який включає як перехідний післяопераційний делірій, так і більш тривалу проблему у вигляді післяопераційної когнітивної дисфункції. ПОКД являється добре відомим ризиком в хірургічній практиці, яка була описана як наслідок анестезії ще в 1887 році [90], і поширене ускладнення кардіохірургії з 1950 років [61].

Пройшло понад 60 років після сучасного опису ПОКД, однак лише зараз пропонуються чітко сформульовані настанови щодо ідентифікації даної патології. [94].

ПОКД широко описується як значне зниження когнітивної функції порівняно з базовим рівнем після хірургічного втручання та діагностується як помірний дефіцит у декількох основних нейрокогнітивних доменах, включаючи виконавчу функцію, увагу, вербальну пам'ять, психомоторну швидкість та зорово–просторову абстракцію. [63, 240]

Починаючи з 1950 років було показано, що похилий вік являється одним з найсильніших предикторів для розвитку ПОКД: повідомляється про частоту діагностики ПОКД від 9 до 54 % через 1 тиждень після операції у дорослих старше 65 років [173], без різниці в частоті виявлення незалежно від типу операції та/або анестетика [93]. ПОКД може тривало зберігатись в післяопераційному періоді, із частотою від 10 до 17 % через 3 місяці після операції [93, 158] , і 3 % через 12 місяців після операції [214]. Більше того, ПОКД може сприяти важкому когнітивному дефіциту в довгостроковій перспективі, впливаючи на загальну захворюваність та смертність, збільшуючи витрати на лікування [168, 222].

Навантаження, яке чинить ПОКД, на систему охорони здоров’я і економіку, ймовірно, збільшиться протягом наступних кількох років, оскільки тривалість життя збільшується, і більше 30 % осіб старше 65 років щорічно проводяться оперативні втручання [221].

На епідеміологічному рівні внаслідок популяційних досліджень виявилося декілька факторів ризику розвитку ПОКД. Однак існує суперечка щодо тлумачення цих даних та їх клінічних наслідків. Фактори ризику ПОКД були спочатку виявлені

у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічну операцію, і включали похилий вік, заміну аортального клапана та тривалий (в середньому 70 хв) час перебування пацієнта на апараті штучного кровообігу [172]. У той час як похилий вік (> 65 років) постійно визначався як фактор ризику розвитку ПОКД [158, 160], дані щодо інших потенційних факторів ризику є менш переконливими через різницю в популяціях та методах нейрокогнітивного тестування [93, 240].

Наприклад, довгий час вважалося, що попередньо існуюча загальна слабкість загалом [91, 107, 162, 196, 198, 204] і нейрокогнітивна слабкість зокрема [84, 197, 214] може бути фактором ризику для ПОКД, оскільки ці пацієнти можуть бути вразливими до когнітивних порушень на базовому рівні. Дійсно, спостережні дослідження показали, що хірургічне втручання може спричинити подальше погіршення когнітивної функції у пацієнтів з нейродегенеративними розладами, такими як хвороба Альцгеймера [104], і біомаркери хвороби Альцгеймера, такі як генотип аполіпопротеїну Е4, також були пов'язані з розвитком ПОКД у пацієнтів літнього віку [246, 115]. Однак довготривалий ретроспективний аналіз не показав прискореного прогресування деменції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера після некардіохірургічної операції [86]. Більш нові дані досліджень у людей показують, що, хоча співвідношення тау / β–амілоїду в ліквор збільшується після операції, це збільшення не залежить від типу анестетика (пропофолу проти ізофлурану) [64], додатково ставлячи під сумнів прогностичну цінність цих досліджень біомаркерів. Ці розбіжності можуть бути частково обумовлені такими додатковими факторами, як температурна регуляція. Гіпотермія, а не анестезія як така, здається, є рушійною силою спостережуваної тауопатії [252, 253], з дексмедетомідином як можливим винятком [254]. Хронічні запальні стани, такі як діабет, метаболічний синдром та атеросклероз, були запропоновані як потенційні фактори ризику розвитку ПОКД [68, 119, 120], тоді як прокогнітивні активності, такі як сон, фізичні вправи та рівень освіти, здаються захисними [203].

Незважаючи на ці дані, різнорідні популяції та досліджувані парадигми, по суті, обмежують клінічну інтерпретацію цих факторів ризику.

Останнім часом в якості основного потенційного механізму розвитку когнітивних розладів стали розглядати: нейрозапалення і нейрогуморальні зміни як складові синдрому системної запальної відповіді організму на хірургічну агресію; опосередковане анестетиком пошкодження головного мозку, а також окислювальний стрес [20].

На клітинному рівні дані досліджень на тваринах та людях свідчать про те, що нейрозапалення в результаті хірургічного втручання або анестезії є головним фактором розвитку ПОКД, проте конкретна залежність між запаленням та ПОКД залишається невідомою. Кілька моделей хірургічних втручань на гризунах показали збільшення виділення прозапальних цитокінів та медіаторів запалення як у периферичних тканинах, так і в центральній нервовій системі [156, 233]. Схожим чином і у щурів, запалення, у вигляді попередньо існуючої інфекції, може також збільшити частоту та тяжкість ПОКД [118, 245]. У дослідженнях на людях, у пацієнтів, в яких розвивається ПОКД, також виявляють збільшення прозапальних цитокінів у сироватці крові та спинномозковій рідині незалежно від типу операції [74, 105, 123, 241], що було підтверджено в мета–аналізах [143, 82].

Однак, схоже, існує незначна залежність між величиною нейрозапалення та розвитком ПОКД. Наприклад, тоді як проведення операцій із застосуванням апарату штучного кровообігу вважали сильним ініціатором периферичного та подальшого нейрозапалення [106], частота виникнення ПОКД в кардіохірургії та несерцевій хірургії є схожою [93], а також при застосуванні пульсуючого проти непульсуючого режимів штучного кровообігу [176], і в кардіохірургії із застосуванням апарту штучного кровообігу і без застосування [106]. Метааналіз продемонстрував незначний взаємозв'язок між рівнем інтерлейкіну–6 та кальцій–зв'язуючого білка β у плазмі крові та ПОКД, але жоден з інших досліджених цитокінів не продемонстрував будь–якої кореляції [182].

В той час, як запалення завжди супроводжує оперативне втручання, ПОКД виникає не завжди, і залишається незрозумілим, які конкретні фактори ризику та тригери відповідають за це перетворення.

Незважаючи на успіхи досліджень, існують основні бар'єри для розуміння ПОКД в загальному контексті, що обмежує можливість прогнозування пацієнтів з ризиком розвитку ПОКД та розробки відповідних методів терапії для таких пацієнтів. По–перше, ПОКД була широко описана, без історичного офіційного клінічного визначення [63, 92, 189]. Схожим чином, тваринні моделі ПОКД описуються з використанням різноманітних показників, кожна з яких тестує різні когнітивні сфери як основу для ПОКД [117]. Без офіційного визначення важко точно та послідовно ідентифікувати пацієнтів з ПОКД та побудувати відповідні тваринні моделі, таким чином загальне розуміння епідеміології та патогенезу даної патології є обмеженим. По–друге, визначення основної причини ПОКД є важким процесом, оскільки хірургічне втручання та анестезія майже незмінно відбуваються в тандемі [92], великі оперативні втручання та оперативні втручання з високим ризиком ускладнень неминуче призводять до подовження часу анестезії. По–третє, пропоновані методи лікування, що демонструють перспективність у дослідженнях на тваринах, часто не є настільки ж ефективними при тестуванні в клінічних випробуваннях, що диктує необхідність більш точного розуміння ПОКД.

Хоча ПОКД в літературі часто групується з післяопераційним делірієм (ПОД), ми обмежимось обговоренням в цьому огляді лише ПОКД, а не ПОД. ПОД та ПОКД є різними розладами: делірій визначений у п'ятому виданні діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів як розлад, який супроводжується зниженням уваги та орієнтації в навколишньому середовищі, що супроводжується когнітивними розладами з гострим, коливальним перебігом з чіткими інтервалами [53]. Навпаки, ПОКД описується як об’єктивно виміряне зниження пізнання в післяопераційному періоді порівняно з передопераційним станом [92]. На відміну від делірію, часовий перебіг ПОКД не коливається з чіткими інтервалами, і деякі пацієнти ніколи не одужують від початкового пошкодження [65, 97].

1.2. Етіологія та патогенез післяопераційної когнітивної дисфункції

Важко визначити етіологію ПОКД, оскільки хірургія та анестезія практично нерозривні в сучасному суспільстві. Як результат, хірургічне втручання та анестезія

являються взаємодоповнюючими, заважаючи зрозуміти причинно–наслідкові зв’язки та викликаючи суперечки в літературі. Були ретельно розроблені дослідження на тваринах та людях, щоб визначити внесок хірургічного втручання або анестезії у розвиток ПОКД, однак існує велика варіативність в експериментальному дизайні, що обмежує інтерпретацію цих результатів.

ПОКД – це складний стан із суб’єктивною мінливістю та численними чинниками, що сприяють його виникненню. Причини та сучасні профілактичні стратегії згруповані за факторами, які пов'язані з пацієнтом, хірургічним втручанням та анестезією [57].

Вік, рівень освіти, психічне здоров’я та супутні захворювання є основними факторами пацієнта. Пацієнти похилого віку, які підлягають кардіохірургічному та некардіохірургічному оперативному втручанню мають підвищений ризик розвитку ПОКД із збільшенням віку [158, 168]. Старіння індукує дегенеративні зміни мозку, що робить таких пацієнтів більш схильними до розвитку ПОКД протягом тривалішого післяопераційного періоду [108]. Пацієнти з рівнем освіти, вищим ніж середня школа, мають нижчий рівень захворюваності на ПОКД порівняно з пацієнтами з нижчим рівнем освіти. У освіченого населення мозок піддається постійній складній розумовій діяльності, яка може затримати прояви деменції, використовуючи нейронні резерви та збільшуючи ефективність синапсів для перенаправлення навколо пошкоджених ділянок. Для опису моделей когнітивного старіння використана гіпотетична конструкція, яка називається «когнітивний резерв». Сурогати когнітивного резерву включають освітній резерв, професійні досягнення та результати тестів знань, таких як словниковий запас [168].

Передопераційна оцінка часто зупиняється на етапі оцінки ризику; однак це слід розглядати як можливість оптимізувати орган–специфічні захворювання та супутні захворювання. Більшість геріатричних досліджень виключали людей похилого віку з множинними супутніми захворюваннями та серйозною депресією чи когнітивними розладами, тим самим обмежуючи дані, доступні в системі багатовимірного аналізу. Незважаючи на те, що батарея нейропсихологічних тестів залишається основним методом діагностики ПОКД, також наявні нові біомаркери та

нейровізуалізаційні методи, роль яких полягає в попереджувальному виявленні пацієнтів із ризиком зниження когнітивних функцій у періопераційному періоді. Невивченою категорією в цій галузі дослідження є генетичні фактори, оскільки існує велика ймовірність того, що певні пацієнти схильні до ПОКД в силу їх генетичного профілю. Наразі єдиним дослідженим геном є аполіпопротеїн Е4, ген, який має більшу схильність виявлятись в мозку, який вразливий до різних пошкоджуючих чинників, таких як хвороба Альцгеймера та черепно–мозкова травма [47, 226].

Невеликі хірургічні втручання, що проводяться амбулаторно, з мінімальним терміном післяопераційної госпіталізації, мають низький ризик розвитку ПОКД у людей похилого віку. Зі збільшенням тривалості та складності хірургічного втручання зростають частота та тяжкість ПОКД. Причиною цієї асоціації є вивільнення ендотоксину та мікроемболізація судин головного мозку. Ендотоксини стимулюють вивільнення інтерлейкінів, які відповідають за системну запальну реакцію. Вікова знижена імунна відповідь на ендотоксин може сприяти розвитку ПОКД у таких пацієнтів. Оскільки пацієнти старіють і хворіють, частота травм головного мозку після операцій на серці залишається відносно постійною протягом багатьох років, незважаючи на вдосконалення хірургічних методів та впровадження ефективних стратегій захисту мозку. Поєднання трьох факторів, що призводять до мозкових наслідків після кардіохірургічних операцій, це емболія, гіпоперфузія та запальна реакція. Дослідження на пацієнтах, які перенесли кардіохірургічні втручання, показують взаємозв'язок між низьким передопераційним рівнем антитіл до ендотоксину та ПОКД. Це свідчить про те, що знижена імунна відповідь на ендотоксин може бути відповідальною за розвиток ПОКД [114].

Незважаючи на те, що дослідження на людях, на відміну від досліджень на тваринах, опираються на гетерогенні популяції та мають обмеження за етичними міркуваннями, можна визначити відносний внесок хірургічного втручання у порівнянні з анестезією у розвиток ПОКД шляхом співставлення результатів у пацієнтів, яким проводяться різні види анестезіологічного забезпечення, включаючи загальну анестезію, нейроаксіальну анестезію та седацію. Дійсно, велике (n = 636)

проспективне обсерваційне дослідження, що порівнювало аортокоронарне шунтування (АКШ) під загальною анестезією, заміну кульшового суглоба під спінальною анестезією та черезшкірну коронарну ангіографію під седацією, не показало різниці в показниках ПОКД між групами [93].

Цей результат був особливо цікавим, оскільки довгий час вважали, що показники ПОКД в кардіохірургії вищі через запалення, пов’язане з перебуванням пацієнта на апараті штучного кровообігу [61, 172]. Ці результати були підтверджені проспективними обсерваційними дослідженнями, які не показали різниці в ПОКД між спинномозковою та загальною анестезією в ортопедичній хірургії [105, 123]. Більше того, великий систематичний огляд не зміг продемонструвати чіткого зв'язку між загальною анестезією та ПОКД [169], хоча більшість проаналізованих досліджень були недостатньо потужними та використовували різні методики. Як і в дослідженнях на тваринах, навіть пропонувалося, що загальна анестезія з використанням летючих анестетиків може бути захисною в умовах ішемічного ураження органів, що в кінцевому рахунку зменшує ПОКД, спричинену ішемією органів [200]. Результати рандомізованих контрольованих досліджень, хоч і ретельні, але суперечливі та заслуговують на подальше дослідження причин ПОКД. Як видно з обсерваційних досліджень, проспективне рандомізоване клінічне дослідження, що порівнює використання загальної та спинномозкової анестезії при екстракорпоральній ударно–хвильовій літотрипсії, не показало значної різниці у частоті ПОКД, визначеної нейрокогнітивною батареєю [215], припускаючи, що хірургічне втручання, а не анестезія, викликає ПОКД. В окремому дослідженні пацієнтів, яким проводили аорто–коронарне шунтування в умовах загальної анестезії із застосуванням високих доз фентанілу порівняно з низькими дозами, не було виявлено різниці в показниках ПОКД через 3 та 12 місяців після операції, хоча при застосуванні низьких доз фентанілу відмічалися більш високі показники ПОКД через 1 тиждень після операції [216]. Однак рандомізовані контрольовані дослідження, що порівнювали пропофол та анестезію за допомогою летючих анестетиків при лапароскопічній холецистектомії та резекції стравоходу, показали більшу частоту ПОКД та прозапальних маркерів при застосуванні летючих

анестетиків. Важливо зазначити, що ці випробування використовували різні нейрокогнітивні шкали для визначення ПОКД, включаючи коротку шкалу оцінки психічного статусу та Монреальську когнітивну оцінку. Інші рандомізовані клінічні випробування, які намагалися показати ефект реакції на дозу за допомогою летючих анестетиків, показали, що високі дози анестетика пов'язані зі збільшенням частоти ПОКД [116, 213].

У розвитку нейродегенеративних процесів велике значення надається окислювальному стресу. Перекисне окислення ліпідів провокує окисне пошкодження нейронів, що призводить до їх загибелі і супроводжується продукцією високореактивних біомолекул, що володіють нейротоксичними властивостями [41].

Вважається, що нейрозапалення та окислювальний стрес, які виникають після анестезії, також спричинені порушенням пластичності нейронів та втручанням у передачу сигналів глутаматом. Тому потреба в нейропротекторних засобах виправдана. Незважаючи на те, що необхідно провести більше досліджень перед наданням остаточних результатів, лідокаїн, кетамін, міноциклін та дексмедетомідин в даний час виявляють найбільший нейропротекторний потенціал [166, 218].

Застосування реміфентанілу замість фентанілу корелює з нижчими рівнями запалення, зокрема, інтерлейкіну 6 (ІЛ–6) на післяопераційний день 7, але не було виявлено кореляції між використанням реміфентанілу та зниженням частоти ПОКД [81]. Окрім цього, доведено, що IL-1b і IL-18 мають важливі функції в ЦНС, і багато типів клітин в головному мозку експресують свої споріднені рецептори, які ініціюють запальні сигнальні каскади, які можуть призводити до нейронального пошкодження і смерті клітин [51, 52]. Таким чином, підвищені рівні IL-1b і IL-18 часто спостерігаються при наявності нейроінфекції, пошкодження мозку і нейродегенеративних захворюваннях [113]. IL-1b і IL-18 відіграють важливу роль у фізіологічному функціонуванні ЦНС, було показано, що вони беруть участь в процесах пізнання, навчання і пам’яті [238]

Ефекти анестетиків вже досліджувались у попередніх дослідженнях; загальну анестезію часто порівнювали з регіональними методами для відповідного оперативного втручання [190, 255], із незначною відмінністю в частототі

виникнення ПОКД між двома методами. В експериментальних дослідженнях леткі анестетики звинувачувались у посиленні ефектів пошкодження мозку, підвищенні нейронального апоптозу або навіть спричиненні незворотних мозкових пошкоджень. Однак результати досліджень на людях з інгаляційними анестетиками є суперечливими, деякі зі сприятливими [199], інші з негативними результатами [212]. Проте роль запалення в нейрональному дефіциті та зниженні когнітивних функцій залишається невизначеною, і необхідні подальші дослідження [202].

У сукупності, дані досліджень на тваринах та людях підтверджують гіпотезу про те, що периферична хірургічна травма спричиняє запалення центральної нервової системи (ЦНС) через порушення гематоенцефалічного бар'єру, що в подальшому викликає функціональні порушення нервової діяльності, що призводить до ПОКД. Кожен компонент цієї гіпотези регулюється різноманітними медіаторами запалення. Така послідовність подій може зберігатися довгий час після операції та після розрішення нейрозапалення і може прискорити нейрокогнітивний спад у нейрокогнітивно слабких пацієнтів.

Загальновідомо, що асептична хірургічна травма викликає запалення в місці хірургічного втручання, яке посилюється через периферичні прозапальні цитокіни. У відповідь на хірургічну травму пошкоджені клітини в місці пошкодження пасивно вивільняють невеликі біомолекули, відомі як молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням [240, 265]. Існує сильний зв'язок між підвищенням рівня запальних цитокінів у сироватці крові та ПОКД, підтверджений на моделях тварин [112, 141] та в дослідженнях на людях [123, 143].

Периферичні прозапальні цитокіни порушують проникність ГЕБ через порушення регуляції циклооксигенази 2 (ЦОГ–2) та матриксної металопротеїнази, дозволяючи прозапальним цитокінам потрапляти в ЦНС. Як правило, ГЕБ складається із щільних з’єднань, які утримуються між собою трансмембранними білками (оклюдинами, клаудинами, сполучними молекулами адгезії) між нервово–судинними клітинами ендотелію [195]. Ця структура дозволяє лише пасивну дифузію води, газів та малих жиро–розчинних молекул [137]. Однак прозапальні цитокіни: інтерлейкін 1 і фактор некрозу пухлин альфа можуть підвищувати синтез

ЦОГ–2 в нервово–судинних клітинах ендотелію, що сприяє місцевому синтезу простагландинів [145] і порушує проникність ГЕБ [232]. Фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін–1β та інтерлейкін–6 були знайдені в тканині гіпокампа у щурів [142, 232, 247] та у людей в ліквор і [105, 192] після хірургічної травми, що свідчить про порушення проникності ГЕБ. Підвищення рівня цитокінів у ЦНС також було пов’язане з порушенням функції пам’яті у мишей [79] та когнітивною дисфункцією (вимірюваною за допомогою різних нейрокогнітивних показників) у людей [105, 123]. Ці дані свідчать про те, що порушення ГЕБ пов'язане з надходженням цитокінів та когнітивними порушеннями, однак ці дані не виключають можливості того, що підвищення рівня цитокінів може відбуватись внаслідок локального їх виділення в ЦНС. Більш переконливим є те, що імуноглобулін G, який зазвичай не присутній у мозку, також був виявлений на зрізах гіпокампа у щурів після операції [110, 264]. Подібним чином, специфічні для ЦНС білки, такі як S100β та нейрон–специфічна енолаза, виявляються в плазмі після кардіохірургічних та некардіохірургічних операцій у пацієнтів з ПОКД [59, 182, 217]. Нарешті, як тільки порушується проникність ГЕБ, циркулюючі на периферії макрофаги здатні потрапляти в ЦНС і посилювати нейрозапалення за допомогою експресії цитокінів та активації мікроглії. В той час, коли тучні клітини і мікроглія існують в ЦНС, тут в нормі не зустрічаються популяції дендритних клітин чи моноцитів [88].

Мікроглія відома як "резидентні макрофаги" ЦНС [101], які виконують багато важливих функцій [67]. Як частина вродженої імунної системи, мікроглія обстежує паренхіму мозку [170] і першою реагує на патогени в ЦНС. Незважаючи на те, що мікроглія є повністю диференційованими клітинами, вони мають унікальну здатність до самовідновлення в ЦНС [177]. Зазвичай мікроглія перебуває у неактивному стані, який підтримується шляхом зв'язування білка CX3CR1 з мікрогліальним рецептором CX3CR1 [69]. Однак на тлі запалення та порушення ГЕБ мікроглія може диференціюватися в один із двох активованих фенотипів: M1 та M2 [228]. Фенотип M1 має високі фагоцитарні властивості і є прозапальним [98, 239], тоді як фенотип M2 бере участь у відновленні та ремоделюванні тканин та є протизапальним [153]. Не дивно, що прозапальні медіатори, такі як фактор некрозу

пухлин альфа або ліпополісахарид сприяють диференціації мікроглії у фенотип М1 [148]. Більше того, блокада фактора некрозу пухлин альфа може пригнічувати активацію мікроглії у мишей [233]. І навпаки, відомо, що протизапальні цитокіни, такі як інтерлейкін 4, відіграють роль у перетворенні мікроглії на альтернативний фенотип М2 [98]. Однак останні дані починають ставити під сумнів дихотомію фенотипів М1 / М2, вказуючи на те, що існує багато накладених фенотипів з різними функціями та шляхами активації [230]. Однією з таких нових областей є роль дегенерації тучних клітин в активації мікроглії. У недавньому дослідженні на щурах група дослідників [269] показала, що периферична хірургія індукує дегрануляцію тучних клітин в ЦНС і подальшу активацію мікроглії. Крім того, введення кромоліну натрію (який інгібує дегрануляцію тучних клітин) пригнічує активацію мікроглії у щурів [269, 266], демонструючи нову мікрогліальну взаємодію та можливу нову терапевтичну мішень для ПОКД. Одразу після активації мікроглії вона продовжує посилювати експресію прозапальних цитокінів, посилюючи тим самим нейрозапалення та сприяючи розвитку ПОКД. Відомо, що активована мікроглія вивільняє фактор некрозу пухлин альфа та інтерлейкін–1β у різних моделях на гризунах [70, 242, 234]. Більше того, у мишей періопераційне пригнічення мікроглії [99], а також стимуляція утворення фенотипу М2 за допомогою введення еритропоетину [139] покращували дисфункцію пам'яті, вимірювану пасивним уникненням та тестами на розпізнавання нових об'єктів.

На додаток до описаних вище запальних шляхів, хірургічна травма може також спричинити оксидативний стрес і виснажити рівень антиоксидантів в організмі [218], ці окислювальні процеси, накладаючись на запальний шлях, можуть сприяти розвитку ПОКД. Хірургічна стимуляція у гризунів може підвищити в ЦНС рівень нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидази, ферментної сполуки, яка генерує супероксид у відповідь на стрес [267]. Супероксидні радикали, у свою чергу, генерують інші активні форми кисню, потенційно спричиняючи прямому пошкодженню нервових тканин. Крім того, периферичний окислювальний стрес також може порушити ГЕБ [46], завдяки поєднанню окисного стресу з нейрозапальним шляхом. Було показано, що в рамках ЦНС мікроглія вивільняє

активні форми кисню [135] у відповідь як на HMGB1 [268], так і на S100β [49]. Останні дані досліджень на тваринах та людях свідчать про те, що оксидативний стрес сам по собі може сприяти виникненню ПОКД. Нейрони гіпокампа є дуже метаболічно активними і є одними з найбільш чутливих нейронів до оксидативного стресу. Звідси випливає, що пошкодження гіпокампа від оксидативного стресу може мати глибокий вплив на формування пам'яті та просторову навігацію. У літніх щурів операція на переломах великогомілкової кістки була пов’язана з порушеннями пам’яті на післяопераційний 1 день із відповідним збільшенням окислювального ураження в гіпокампі та префронтальній корі [167]. У людини рівні оксиду азоту корелюють з розвитком ПОКД (через нейрокогнітивну батарею) через 4 дні та 3 місяці після кардіохірургічної операції [109].

Висновки:

ПОКД є широко розповсюдженим явищем після оперативного втручання і може мати згубний вплив на функціональний статус та якість життя людини. Люди з раніше існуючими нейрокогнітивними порушеннями, ймовірно, надзвичайно схильні до розвитку ПОКД, і ПОКД може розкрити такі порушення навіть за відсутності їх клінічного прояву. Велика і постійно зростаюча кількість даних доклінічних та клінічних досліджень вказує на роль нейрозапалення у патогенезі ПОКД, від периферичних пошкоджень до смерті нейронів та функціональних проявів. Однак дані не є повністю переконливими через неоднорідність моделей тварин та досліджуваних популяцій людей, а також варіабельність доклінічних та клінічних оцінок ПОКД. Хоча дослідження на тваринах та людях демонструють різноманітні нейрозапальні механізми, що діють у періопераційному періоді, корінні причини цього запалення, будь то хірургічне втручання, анестезія чи навіть попереднє запалення з таких джерел, як інфекція, невідомі. Дані рандомізованих клінічних випробувань, здається, набагато сильніше надають перевагу хірургії як головному стимулюючому фактору ПОКД, але знову ж таки ці дані не повністю узгоджуються в популяціях, операціях та часових проміжках. Альтернативна гіпотеза полягає в тому, що поєднання хірургічного втручання та анестезії сприяє патогенезу ПОКД: анестезія може пошкодити ГЕБ, модулюючи експресію білка

[236] дозозалежним чином [235], в той час як операція створює периферичне джерело запалення, яке в кінцевому підсумку посилюється в ЦНС. Якою б не була причина, було показано, що нейрозапалення являється загальною ознакою багатьох хронічних та нейродегенеративних захворювань; краще розуміння таких механізмів може допомогти поліпшити діагностику та лікування сімейства нейрокогнітивних розладів.

1.3. Діагностика післяопераційної когнітивної дисфункції

Відсутність офіційних діагностичних критеріїв ПОКД проілюстровано відсутністю коду ПОКД в 10–ій редакції Міжнародної класифікації хвороб та супутніх проблем зі здоров'ям [257] та тим, що ПОКД не внесена в 5– е видання діагностичного та статистичного посібника психічних розладів [53].

ПОКД діагностується за допомогою батареї психометричних тестів, проведених до та після операції, щоб оцінити когнітивні функції. В даний час не існує золотого стандарту, але деякі тести (аудіальний словесний навчальний тест Рея, Trail–making A, Trail–making B та Grooved pegboard) були рекомендовані як основні тести, як пропонувала група співавторів [164] в 1995р., зазвичай батарея тестів складається для всебічної оцінки когнітивного статусу, включаючи пам'ять, увагу, мову, виконавчу функцію та рухову швидкість [207]. Коротка шкала оцінки психічного стану (mini mental state examination– MMSE), загальновживаний скринінговий тест на деменцію із надзвичайною достовірністю та надійністю [201], іноді використовується для кількісної оцінки ПОКД [111], а значення MMSE нижче 25 розглядається як ПОКД [18]. Однак визначення вихідного рівня когнітивної функції перед операцією та поправка на вік чи рівень освіти є важливим перед визначенням ПОКД [124].

Біомаркери, рівень яких змінюється при ПОКД включають: β–амілоїдний пептид, тау, фосфо–тау, аполіпопротеїн Е, інтерлейкін–6, С–реактивний білок, кортизол, S100β та нейрон–специфічну енолазу. Підвищений рівень тау в сироватці спостерігався у пацієнтів із зниженням когнітивних функцій після оперативних

втручань із використанням апарату штучного кровообігу, а підвищений рівень β–амілоїдного пептиду та тау в лікворі був схожим із таким, який зустрічається при хворобі Альцгеймера. Інтерлейкін–6 у сироватці крові, С–реактивний білок та нейронспецифічна енолаза є важливими показниками ПОКД після аорто-коронарного шунтування (АКШ) [193]. Нейронспецифічна енолаза, S100 і S100β є більш чутливими для виявлення церебральних структурних та функціональних пошкоджень у пацієнтів, які перенесли різного роду операції на серці, і всі вони досягали максимальних значень в кінці оперативного втручання із застосуванням апарату штучного кровообігу [262]. Альтернативні потенційні показники ПОКД включають нейрофіламентні розгалужені ланцюги, ізопростан та знижену мозкову перфузію / гіпоксію [193].

Підвищення нижчих частот, зниження складної діяльності та некогерентні ділянки кори / швидкі ритми, можуть свідчити про ПОКД [193].

Нещодавнє дослідження, проведене групою авторів [96], описувало значне збільшення рівня нейрофіламентів та тау, двох ключових біомаркерів, класично пов’язаних з пошкодженням нейронів, в результаті впливу загальної анестезії та хірургічного втручання. Кілька дослідників виявили післяопераційні зміни біомаркерів хвороби Альцгеймера, включаючи β–амілоїдний білок та тау у лікворі. Більш низьке співвідношення β–амілоїдного білка / тау в лікворі пов'язане з пацієнтами, у яких розвивається періопераційний нейрокогнітивний розлад, що свідчить про можливий розвиток деменції після дії анестезії та хірургічного втручання [85, 95, 260]

Зміни маркерів хвороби Альцгеймера та цілісності астрогліальних клітин, а також докази відкриття гематоенцефалічного бар'єру також були знайдені у лікворі пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба [55], що підтверджує деякі попередні висновки інших авторів [229] щодо ідіопатичної корекції витоку ліквору після операції . Цікаво, що, хоча операція модифікує біомаркери хвороби Альцгеймера і потенційно прискорює їх патогенез у деяких осіб, візуалізація відкладення бляшок β–амілоїдного білка за допомогою позитронно–емісійної

томографії показала обмежений зв'язок з когнітивним дефіцитом через 6 тижнів після кардіохірургічної операції [138].

Запальні біомаркери ліквору та плазми крові, цитокіни та багато інших імунорозчинних факторів були описані протягом останнього десятиліття у відповідності з різними оперативними втручаннями [75, 132, 165, 250, 261]. Встановлено, що більш високі рівні інтерлейкіну–6 в лікворі являються предикторами зниження когнітивних здібностей після операції шунтування коронарних артерій [129]. Інші прозапальні маркери, такі як С–реактивний білок та інтерлейкін–1β, також пов'язані із зниженням когнітивних здібностей після кардіохірургічних операцій [188]. Знову ж таки, ці зміни в запальних маркерах не обмежуються кардіохірургією та деякими її унікальними аспектами, наприклад, екстракорпоральним кровообігом та ішемічно–реперфузійною травмою, але також виявляються при некардіальній / неневрологічній хірургії. Значні кількості про– та протизапальних маркерів виявляються у плазмі та лікворі людей старшої вікової групи після оперативних втручань з приводу заміни колінного та кульшового суглобів [74, 105]. Примітно, що підвищення запальних біомаркерів було відмічено після загальної анестезії та спинальної анестезії. Дійсно, різні анестетики можуть модулювати імунні сигнальні шляхи [263] та, можливо, когнітивні функції [202].

Інші недавні дослідження використовували методи нейровізуалізації для виявлення змін у структурі та функції мозку після операції. Нещодавно група дослідників [130] здійснила систематичний огляд даних структурної магнітно–резонансної томографії при періопераційному нейрокогнітивному розладі і виявила стійкий зв'язок із нервово–судинними змінами мозку [122]. Початкові дані, отримані за допомогою магнітно–резонансної томографії, посиленої гадолінієм, показують гостре (<24 години) порушення гематоенцефалічного бар’єру у хворих кардіохірургічного профілю, і це відкриття гематоенцефалічного бар’єру, схоже, корелює з подальшими неврологічними порушеннями [48, 157].

Використовуючи ліганд [11C] PBR28, групою вчених [100] було проведене перше візуалізаційне дослідження в людини для оцінки нейрозапалення протягом періопераційного періоду. Хоча сильна імунодепресивна реакція спостерігалася

гостро після операції, активація мікроглії була виявлена у підгрупи пацієнтів, в яких спостерігався когнітивний дефіцит через 3 місяці. Взаємодія між периферичним та центральним запаленням є основною проблемою для клінічних періопераційних досліджень, і для більш точного визначення імунокомпетентних клітин за допомогою позитронно–емісійної томографії потрібні більш специфічні маркери.

Відмежування ПОКД від ПОД є важливим кроком для подальших клінічних досліджень. ПОД є підгрупою делірію і визначається в п’ятому виданні діагностичного та статистичного посібника психічних розладів як порушення уваги та обізнаності, гостра зміна по відношенню до вихідного рівня, порушення пізнання, яке неможливо пояснити наявним когнітивним або іншим розладом. Щорічно витрачаються мільйони, щоб полегшити тягар ПОД, а поточні дослідження зосереджуються на геріатричних консультаціях, мультидисциплінарних програмах, оптимізації глибини анестезії, опіоїдзберігаючому менеджменту болю та уникненні поліпрагмазії [73]. ПОКД також створює значне навантаження на охорону здоров’я у всьому світі, але статистичний аналіз на сьогодні є найбільш обмеженим через нездатність багатьох пацієнтів з ПОКД до співпраці під час виконання батареї тестів [258].

Висновки

Хоча в даний час ПОКД не має узгоджених діагностичних критеріїв, вона в основному включає тривале порушення когнітивних функцій після операції з дефіцитом пам'яті, інтелектуальних здібностей та виконавчої функції. Неадекватний розмір вибірки, а також використання різними дослідниками різних нейропсихологічних тестів та біомаркерів, робить багато клінічних досліджень ПОКД статистично незначущими, що вказує на необхідність структурованого консенсусу щодо визначення ПОКД, уніфікованих діагностичних протоколів, а також специфічних біомаркерів.

1.4. Профілактика і корекція післяопераційної когнітивної дисфункції

У зв’язку з досягненнями фундаментальних досліджень в галузі нейрофізіології, нейрохімії, молекулярної біології до кінця XX століття з'явилися

нові дані про здатність мозку до відновлення своїх функцій незалежно від віку за рахунок репаративних процесів і компенсації порушених функцій [2, 3, 256]. Еволюція уявлень про механізми пошкодження та відновлення тканин мозку і, виходячи з цього, про можливості покращення його діяльності, а також бурхливий розвиток фармацевтичної галузі з появою нейропротективних препаратів з різним механізмом дії стали підставою для розробки методів попередження і корекції когнітивних порушень, викликаних віком або іншими факторами [25, 27, 41].

Концепція посиленого відновлення після операції (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery), також відома як "прискорене відновлення", випливала з ідеї "анестезія і операція без стресу", запропонованої Henrick Kehlet на початку 1990–х років [133].

Протоколи ERAS або програми «швидкого відновлення» – це набори фактичних даних, які благотворно впливають на післяопераційне відновлення. Ці протоколи включають передопераційні, інтраопераційні та післяопераційні компоненти. Ефективність протоколів ERAS була встановлена в результаті численних рандомізованих контрольованих досліджень та мета–аналізів, включаючи огляд Cochrane [147, 219]. Серед основних принципів важливе значення набуває рестриктивний тип інфузійної терапії, використання лапароскопії у поєднанні з відповідною анестезією, знеболення при ранньому ентеральному годуванні та рання післяопераційна мобілізація. Було чітко показано, що програма ERAS може покращити післяопераційне відновлення, скоротити тривалість перебування в лікарні та зменшити захворюваність шляхом прийняття комплексу заходів оптимізації, рекомендованих доказовою медициною [136, 211]. Хірургічне втручання включає стрес, знерухомлення та непередбачуваний термін перебування у незнайомому середовищі, що пов’язано з погіршенням когнітивних функцій у літніх людей. Існують вагомі докази того, що помірні фізичні навантаження та соціальна взаємодія відіграють позитивну роль у поліпшенні когнітивних функцій у здорових, а також у людей з когнітивними порушеннями, і що нерухомий, пригнічений та соціально ізольований геріатричний хірургічний пацієнт частіше страждає когнітивними порушеннями [208].

Поточні рекомендації щодо голодування скоротили години голодування, оскільки не лише тривалі періоди голодування є причиною для тривоги та дискомфорту у пацієнтів, вони також посилюють реакцію на стрес та погіршують катаболізм. Пацієнт може вживати тверду їжу за шість годин та прозору рідину за дві години до операції, в такому випадку пацієнти залишаються еуволемічними та добре гідратованими, з меншою потребою у внутрішньовенній інфузії рідини. Тромбопрофілактика рекомендується усім пацієнтам, починаючи з одноразової дози еноксапарину 20 мг на ніч перед операцією та продовжуючи протягом госпіталізації. Ризик кровотечі оцінюється та зважується з ризиком венозної тромбоемболії. Профілактика антибіотиками проводиться протягом 60 хвилин після розрізу шкіри.

Рутинна премедикація із застосуванням седативних та анксіолітичних препаратів більше не є обов'язковою. Анестезія вибору – це збалансована анестезія із застосуванням опіоїдів короткої дії (реміфентаніл / фентаніл). Важливою профілактичною стратегією проти ПОКД є моніторинг глибини анестезії інтраопераційно, а також церебральної оксигенації. Модуляція глибини анестезії може потенційно звести до мінімуму негативний вплив анестетика. Окрім глибини анестезії, молекулярний розмір анестетиків також є важливим [152]. Анестетики менших розмірів, такі як ізофлуран та десфлуран, можуть спричинити більшу олігомеризацію амілоїду β. Велико–молекулярні анестетики, такі як пропофол, при одночасному застосуванні з анестетиками невеликого розміру, такими як галотан, ізофлуран та десфлуран, також призводять до олігомеризації, тим самим сприяючи розвитку ПОКД. Севофлуран або навіть десфлуран вважаються безпечною альтернативою ізофлурану [150]. Севофлуран, десфлуран, внутрішньовенне введення тіопенталу та інфузія пропофолу є найкращими засобами для запобігання ПОКД. Закису азоту бажано уникати, особливо протягом тривалого періоду. Лапароскопічні операції є кращими, щоб уникнути розтягування кишечника та післяопераційної нудоти та блювоти. Рекомендується захисна вентиляція легенів з малим дихальним об'ємом (5–7 мл / кг) [102].

Хірургічне втручання включає стрес, знерухомлення та незнайоме оточення, все це призводить до погіршення вищих психічних функцій.

Потрібні подальші дослідження, щоб оцінити довгострокові наслідки цих змін.

Триває дослідження з вивчення біомаркерів нейронального пошкодження при ПОКД. Такі біомаркери, як запальні цитокіни, амілоїд–β та відкладення тау в спинномозковій рідині, привернули увагу вчених. S100β та нейрон–специфічна енолаза – це специфічні біомаркери, які необхідно дослідити. Фармакологічні стратегії, розроблені для симптоматичного лікування хвороби Альцгеймера, можуть мати важливе значення для лікування ПОКД. Холінергічні нейрони сильно пошкоджуються при хворобі Альцгеймера, а чотири інгібітори холінестерази (такрин, ривастигмін, галантамін та донепезил) були схвалені до використання, щоб уповільнити розпад ацетилхоліну в синаптичних щілинах, покращуючи тим самим когнітивні процеси [183]. Ці засоби ефективно знижують когнітивні порушення та покращують повсякденну діяльність; однак їх ефективність при ПОКД ще не доведена [50]. Оксидативне ураження ЦНС накопичується роками. Заходи при оксидативному стресі можуть бути розглянуті як основна профілактична стратегія для ПОКД, оскільки зараз ми розуміємо, що оксидативний стрес є обов'язковою частиною реакції на післяопераційний стрес. Існує гіпотеза, що хірургічне втручання сприяє окислювальним процесам у ЦНС [206].

Ще одна сфера інтересів – модуляція мікроглії для синаптичного захисту після хірургічної травми. Нейрозапалення, спричинене мікроглією, було продемонстровано при хворобі Альцгеймера, і стратегії, спрямовані на мікроглію, пропонують цікаву область для подальших досліджень [223]. Незважаючи на постійне зростання напрацювань в цьому напрямку, ефективних терапевтичних засобів, які можна було б використовувати у людей, на даний час недостатньо [131].

Першопочатково необхідно визначити параметри для клінічної оцінки ПОКД, це дасть змогу виявляти фактори та ефективно запобігати розвитку ПОКД. Сюди входить включення до– та післяопераційних нейропсихологічних тестів для діагностики ПОКД у рутинну практику [191]. Група дослідників [189] звертає увагу на те, що при використанні нейропсихологічних обстежень необхідно враховувати певні нюанси. Тести повинні мати високу чутливість до ПОКД і чітке визначення

того, що вважати післяопераційними змінами. Інші вчені заявляють, що зміна в межах одного стандартного відхилення від базового рівня може бути гарною відправною точкою для виявлення ПОКД. Передопераційне когнітивне тестування не повинно затримувати процес до такої міри, що лікарі не використовуватимуть його регулярно.

Знання базового рівня показників пацієнта може виявитися важливим не тільки для діагностики ПОКД, але й для профілактики. Можна вжити деякі передопераційні заходи для запобігання ПОКД та, ймовірно, покращити наслідки для пацієнта [174]. Інтраопераційно аспектами, які слід врахувати для зменшення частоти захворювання, є глибина та тривалість анестезії. Для цього використовуються два взаємодоповнюючі підходи: мінімізація тривалості впливу в поєднанні із ретельним контролем глибини анестезії. Дослідження, під час якого проводили моніторинг мозкової активності за допомогою біспектрального індексу (*BIS - Bispectral index*) та відповідну корекцію анестетиків під час наркозу, показало зменшення ПОКД через 3 місяці після операції [76]. Рекомендовані межі BIS знаходяться між 40 і 60 під час підтримуючої анестезії [56, 163], і між 55 та 70 за 15 хвилин до завершення оперативного втручання [103]. Однак іншими вченими [186] було встановлено, що BIS–керована анестезія знижує ризик ПОД, але не ПОКД. Групою дослідників [77] було також виявлено, що використання інгаляційних проти внутрішньовенних анестетиків в кардіохірургії призвело до вищих післяопераційних балів по шкалі MMSE. Окрім анестетиків, доцільно спробувати контролювати й інші потенційні патофізіологічні причини. Sun [225], наприклад, провів дослідження, засноване на гіпотезі про те, що інтраопераційна гіпотонія сприяє виникненню ПОКД. Вони виявили, що контроль артеріального тиску інтраопераційно нікардипіном та нітрогліцерином або нікардипіном з іншими антигіпертензивними засобами, такими як есмолол, зменшує частоту ПОКД у пацієнтів із серцевою абляцією.

Нарешті, післяопераційне лікування має вирішальне значення для профілактики ПОКД. Раннє виявлення та лікування післяопераційних ускладнень, таких як делірій та інфекція, можуть зменшити ризик ПОКД. Особливу увагу слід приділити поліпрагмазії та купіруванню болю у пацієнтів похилого віку після

операції, що може бути складним саме по собі, якщо це спровокує прогресування до ПОКД або делірію.

Передопераційний когнітивний скринінг є економічно ефективним способом запобігання ПОКД [207].

Потенційні фармакологічні стратегії включають препарати, ефективність яких вивчається (такі як пірацетам, інгібітори холінестерази, антагоністи глутамату N–метил–D–аспартату, модулятори рецепторів глутамату α–аміно–3–гідрокси–5–метил–4–ізоксазолпропіонової кислоти, антагоністи γ–аміномасляної кислоти–B, агоністи нікотинових рецепторів, інгібітори зворотного захоплення дофаміну/норадреналіну, гінкго білоба, кофермент Q, антиоксиданти та фактори росту) та терапевтичні засоби з нейропротекторними ефектами для негайного лікування ПОКД (такі як седативні засоби, інгібітори ацетилхолінстерази, стимулятори, статини, антагоністи кальцієвих каналів та антагоністи N–метил–D–аспартату) [251]. Однак ці препарати вимагають подальшої оцінки щодо їх довгострокової ефективності [187].

Оцінка впливу анестетиків на когнітивні функції представляється складною, оскільки анестетики володіють подвійним неврологічним впливом: нейропротекторним та нейротоксичним [249]. Нейропротекторні ефекти анестетиків можуть бути наслідком зменшення збудження нейронів та посилення функції рецептора γ–аміномасляної кислоти типу A [270]. Когнітивні порушення, спричинені анестезією, ймовірно, залежать від виду та дози анестетиків, способу та шляху доставки препарату та часу спостереження [126].

Нейрозапальна гіпотеза забезпечує безліч різноманітних точок прикладання для кандидатів на лікування ПОКД. Ці методи лікування в основному підпадають під одну з трьох стратегій: блокування запалення шляхом пригнічення медіаторів запалення (протизапальний), запобігання окислювальному компоненту запалення (антиоксидативний) або захист нейронів перед операцією (пронейрональний).

Хоча дексаметазон має добре продемонстровані протизапальні властивості, незрозуміло, чи може він впливати на ПОКД. Є лише одне зареєстроване клінічне дослідження дексаметазону та ПОКД, дослідження проводили на 300 пацієнтах, де

порівнювали введення 8 мг дексаметазону після початку анестезії порівняно з відсутністю ввдедення та оцінювали ПОКД за допомогою батареї тестів, з часом спостереження до 180 днів після операції. На даний час про результати не повідомлялося [175].

Холінергічний протизапальний шлях забезпечує різноманітні потенційні терапевтичні мішені для ПОКД. Було показано, що фізостигмін зменшує рівень прозапальних цитокінів та пошкодження нейронів гіпокампу щурів після операції. Однак це дослідження не оцінювало поведінкові порушення, обмежуючи можливість застосування цього препарату для лікування ПОКД [128].

Дослідження на людях показали, що болюс дексмедетомідину з подальшою інфузією протягом лапароскопічної холецистектомії зменшує прозапальні цитокіни та ПОКД (вимірюється за шкалою MMSE) у порівнянні з фізіологічним розчином у післяопераційний день 1 [140]. Крім того, групою вчених [78] показано кореляцію між рівнем зниження прозапальних цитокінів та ПОКД у післяопераційний день 1 (виміряний за допомогою MMSE), забезпечуючи вкрай необхідний зв’язок між рівнем цитокінів та тяжкістю когнітивної дисфункції. Є кілька зареєстрованих клінічних випробувань, що вивчають ефективність дексмедетомідину при ПОКД, порівнюючи інтраопераційне введення дексмедетомідину із плацебо та порівняння післяопераційного введення дексмедетомідину та інфузії суфентанілу. Наразі не повідомлялося про результати цих клінічних випробувань.

Висновки

Аналіз літературних джерел, присвячених діагностиці ПОКД у пацієнтів, свідчить про те, що на даний час відсутній стандартизований підхід у виборі шкал і тестів для нейропсихологічного тестування, що в більшості випадків робить важкою задачу порівняти висновки різних дослідників. Досі не вивчено профілактику і корекцію ПОКД при анестезіологічному забезпеченні оперативних втручань при патології ЛОР–органів, що диктує необхідність подальших досліджень в цьому напрямі.

Процес підбору батареї шкал для нейропсихологічного тестування залишається проблематичним, а різноманітність можливих тестів створює численні їх комбінації, ускладнюючи співставлення результатів різних аналізів.

Отже, існуючий комплекс методологічних проблем створює необхідність пошуку стандартизованого підходу нейропсихологічної діагностики.

Таким чином, нейрозапальна гіпотеза вже породила безліч потенційних кандидатів на лікування ПОКД. Корисність багатьох із запропонованих варіантів лікування показала багатообіцяючі результати в дослідженнях на тваринах, однак при застосуванні до людських популяцій варіанти лікування дають більш скромні результати. На даний час відсутність офіційного визначення ПОКД є критичною перешкодою для подальших досліджень; без офіційного визначення результати будь–якого одного дослідження можуть бути не застосовними до будь–якої іншої популяції, крім дослідженої. Більше того, без офіційного визначення наше розуміння патогенезу ПОКД позбавлене генералізації до інших нейродегенеративних розладів, що мають спільні клітинні механізми та клінічні особливості. Тільки стандартизуючи наші показники та часові точки оцінки ПОКД, ми зможемо краще зрозуміти справжню частоту ПОКД, порівняти внесок потенційних факторів ризику та оцінити лікування у великій когорті пацієнтів. Тим не менше, велика кількість запропонованих методів лікування свідчить про зростаючий інтерес до розуміння ПОКД і, сподіваємось, принесе користь пацієнтам завдяки різноманітному спектру терапії.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика клінічного матеріалу

Дисертація спланована як порівняльне проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження пацієнтів, які готувались до планових отоларингологічних оперативних втручань в умовах ЛОР відділення КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР» з січня 2017 року по вересень 2018 року включно. Всі операції проводилися в плановому порядку. В дослідження включені пацієнти, які були прооперовані в умовах загальної багатокомпонентної анестезії із застосуванням штучної вентиляції легень (ШВЛ) ендотрахеальним методом та керованої медикаментозної артеріальної гіпотензії.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики ВНМУ імені М. І. Пирогова (протокол № 9 від 2 листопада 2017 р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Розміри вибірок були обґрунтовані, виходячи з необхідної статистичної потужності (80%), рівня статистичної значущості (0,05) та стандартизованої різниці, що розраховувалася окремо для кожної стадії.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були:

- вік більше 18 років;
- заплановане отоларингологічне оперативне втручання під загальною анестезією тривалістю 1 година або більше із застосуванням керованої гіпотензії;
- анестезіологічний ризик за ASA – II / III;
- відсутність у пацієнтів супутніх вад слуху та зору;
- вільне володіння українською та російською мовами

- відсутність захворювань нервової системи (деменція, гостре порушення мозкового кровообігу і т.п.), деменції різного ґенезу (вихідна оцінка за шкалою MMSE – менше 30 балів), психічних захворювань;
- згода хворого на участь в дослідженні.

Критерії невключення пацієнтів в дослідження були наступними:

- вік менше 18 років;
- анестезіологічний ризик за ASA – I та IV / V;
- супутня патологія в стадії декомпенсації;
- захворювання нервової системи (деменція, гостре порушення мозкового кровообігу і т.п.),
- вагітність;
- деменції різного ґенезу (вихідна оцінка за шкалою MMSE – менше 30 балів);
- психічні захворювання;
- неповне заповнення анкети;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Критерієм виведення пацієнтів із дослідження була неможливість спостереження протягом всього періоду захворювання або виявлення критеріїв невключення протягом періоду дослідження.

До статистичного аналізу на основі критеріального підходу були включені 127 хворих віком від 18 до 65 років (в середньому (M±σ) – 39,47±14,79 років), яким виконувалися отоларингологічні оперативні втручання в умовах загальної багатокомпонентної анестезії та керованої артеріальної гіпотензії. Серед них було 74 чоловіків, що склало 58,3 %, і 53 (41,7 %) жінки (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Основні демографічні характеристики пацієнтів (n=127)

Показник	Отриманий результат	%
Вік – роки M±σ Me P_{25}-P_{75}	 39,47±14,79 38,0 26,0-54,0	–
Чоловіки, кількість	74	58,3
Жінки, кількість	53	41,7

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P_{25}-P_{75}).

Розподіл досліджуваних хворих за віком і статтю наведений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за віком і статтю

Вікова категорія	Обидві статі (n=127)		Чоловіки (n=74)		Жінки (n=53)	
	n	%	n	%	n	%
18-24 років	27	21,3	17	22,9	10	18,9
25-44 років	48	37,8	27	36,6	21	39,6
45-59 років	36	28,3	22	29,7	14	26,4
60-65 років	16	12,6	8	10,8	8	15,1
Середні значення, роки	39,47±14,79		39,03±14,55		40,09±15,22	

Примітка: У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Більше половини (53,5 %) пацієнтів були мешканцями міста Вінниці, решта – 46,5 % осіб проживали в сільській місцевості.

Отоларингологічні оперативні втручання проводилися з приводу викривлення перетинки носа та хронічного гіпертрофічного/вазомоторного риніту, гострого пансинуситу/гемісинуситу, хронічного поліпозного пансинуситу, хронічного

декомпенсованого тонзиліту, гострого гнійного середнього отиту, ускладненого мастоїдитом, хронічного мезотимпаніту, хронічного епітимпаніту, сторонніх тіл та остеом приносових порожнин (рис. 2.1). З них: 35 (27,6 %) пацієнтам було здійснено оперативне втручання септопластика конхотомія / вазотомія, 30 (23,6 %) – ендоскопічна полісинусотомія, 25 (19,7 %) – тонзилектомія, 10 (7,9 %) – загально-порожнинна операція на вусі, 9 (7,1 %) – тимпанопластика, 4 (3,1 %) – антромастоїдотомія, 14 (11,0 %) – інші.

Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за показами до оперативного втручання (n=127).

Супутні захворювання мали 75 (59,1 %) із 127 пацієнтів. Супутня патологія обстежених пацієнтів наведена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Супутня патологія обстежених пацієнтів (n=127)

Показник	Кількість пацієнтів	%
Артеріальна гіпертензія	28	22,0
Ішемічна хвороба серця	17	13,4
Порушення обміну вуглеводів	9	7,1
Патологія дихальної системи	12	9,4
Анемія	23	18,1
Гіпотиреоз	10	7,9
Виразкова хвороба шлунку	6	4,7
Хронічна венозна недостатність	27	21,3

Всі оперативні втручання були проведені під інгаляційним ендотрахеальним севофлюрановим наркозом, комбінованим із тотальною міорелаксацією: індукція – пропофол 1,5-3 мг/кг, фентаніл 1 мкг/кг; підтримка анестезії – севофлуран до 3 об % та фентаніл (0,05–0,5 мкг/кг/год); міорелаксація – атракуріум 0,5 мг/кг. Апаратна ШВЛ виконувалася в режимі нормовентиляції кисневo-повітряною сумішшю 1:1, наркозним апаратом «Leon», Heinen+Lowenstein.

Адекватність анестезіологічного забезпечення оцінювалася за наступними критеріями: клінічним ознакам, показанням монітору глибини анестезії «BIS monitor», UTAS Covidien, моніторингу параметрів гемодинаміки «Drager Vista 120S».

Для досягнення керованої артеріальної гіпотензії під час операції використовували інфузію 0,5 % розчину урапідилу за допомогою інфузомату «Plus SEP-10S syringe pump», Aitecs.

Метод керованої гіпотензії в умовах загальної анестезії був запропонований Harvey Cushing у 1917 році і широко використовується в клінічній практиці з 1950-х років. Більшістю авторів керована гіпотензія визначена як зниження систолічного АТ до 80-90 мм рт. ст., САТ до 50-65 мм рт. ст. [181]. Хворим із серцево-судинною патологією та віковими особливостями зниження САТ здійснювали не більше, ніж на 25% від вихідного рівня.

Сполучення фармакологічної блокади судинного тонусу з положенням хворого на операційному столі (Фовлер, припіднятий головний кінець), при якому операційне поле займає максимально високе становище (постуральна ішемія), а також адекватної дози адреналіну, що додається до місцевого анестетика (1: 200000), дає можливість істотно зменшити кровоточивість тканин в оперативній оториноларингології.

Тривалість оперативних втручань на ЛОР-органах склала в середньому 83,89±26,04 хвилини (від 60 до 185 хвилин, медіана – 75,0 хвилин), тривалість анестезії – в середньому 88,89±26,08 хвилин (від 67 до 198 хвилин, медіана – 85,0 хвилин), керованої медикаментозної гіпотензії – в середньому 77,15±23,06 хвилин (від 54 до 179 хвилин, медіана – 69,0 хвилин).

Післяопераційне знеболювання проводили декскетопрофеном трометамолом дозою 50 мг кожні 6-8 годин.

Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів у передопераційному періоді на 4 групи для вивчення впливу різних варіантів церебропротекції для профілактики післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД). Група 1 (контрольна) включала 33 пацієнтів, у яких профілактика ПОКД не проводилась. До групи 2 було включено 32 пацієнта, яким періопераційно призначали етилметилгідроксипіридину сукцинат, торгова назва «Дінар», виробник АТ «Фармак». Групу 3 склали 30 пацієнтів, яким періопераційно вводили холіну альфосцерат, торгова назва «Гліятон», виробник АТ «Фармак». Група 4 включала 32 пацієнтів, яким періопераційно призначали холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат (розділ 3).

Для аналізу змін показників оксидативного стресу, маркерів запалення та постішемічних уражень головного мозку в доопераційному періоді їх рівні у отоларингологічних хворих (n=127) порівнювалися з аналогічними показниками 30 практично здорових добровольців (група порівняння) (розділ 4).

Модифікований медикаментозний компонент анестезіологічного забезпечення включав застосування препаратів двох груп: парасимпатоміметиків (холіну альфосцерат) та антиоксиданту (етилметилгідроксипіридину сукцинат).

Холіну альфосцерат є засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на ЦНС. Завдяки наявності холіну та попереднього агенту фосфатидилхоліну в складі медичного засобу він спроможний запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин.

Холіну альфосцерат має церебропротекторний ефект, котрий обумовлений участю холіну в біосинтезі ацетилхоліну – одного з основних медіаторів нервового збудження, тоді як гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, холіну альфосцерат покращує передачу

нервових імпульсів у холінергічних нейронах, позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Крім того, холіну альфосцерат покращує церебральний кровообіг, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. Холіну альфосцерат позитивно впливає на функції пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки.

Препарат призначали за схемою: 1000 мг внутрішньовенно за 20 хвилин до завершення оперативного втручання та 1000 мг внутрішньовенно через 24 години після операції.

Іншим компонентом періопераційної медикації був етилметилгідрокси-піридину сукцинат, який є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором та має антигіпоксантний, ноотропний та анксиолітичний ефекти. Препарат покращує мозковий метаболізм і кровозабезпечення головного мозку, покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, зменшує агрегацію тромбоцитів.

Етилметилгідроксипіридину сукцинат модулює активність мембранозв'язаних ферментів (кальційнезалежної фосфодіестерази, аденілатциклази, ацетилхолінестерази), рецепторних комплексів (бензодіазепінового, гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), ацетилхолінового), що посилює їх можливість зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспортуванню нейромедіаторів і покращенню синаптичної передачі.

Введення препарату здійснювали внутрішньовенно краплинно дозою 300 мг у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду зі швидкістю 40-60 крапель на хвилину під час оперативного втручання по завершенню введення препарату для керованої артеріальної гіпотензії, потім – в/м по 100 мг 2 рази на добу протягом 3 днів.

Порівняльна характеристика демографічних даних хворих досліджуваних груп представлена в таблиці 2.4. Середній вік хворих у групі 1 (19 чоловіків, 14 жінок) становив 37,85±14,8 років, групи 2 (20 чоловіків, 12 жінок) – 37,28±13,46 років, групи 3 (19 чоловіків, 11 жінок) – 45,3±14,98 років, групи 4 (16 чоловіків, 16 жінок)

–37,88±15,11 років. Встановлено, що групи порівняння були співставимі між собою за статтю (p=0,692; критерій χ^2), середнім віком (p=0,123; Kruskal-Wallis ANOVA тест), а також зростом, вагою та індексом маси тіла (ІМТ) (відповідно: p=0,275; p=0,085 і p=0,174 Kruskal-Wallis ANOVA тест) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Демографічна характеристика пацієнтів (n=127)

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
Стать – n (%)				
Чоловіки	19 (57,6)	20 (62,5)	19 (63,3)	16 (50,0)
Жінки	14 (42,4)	12 (37,5)	11 (36,7)	16 (50,0)
Вік – роки				
M±σ	37,85±14,8	37,28±13,46	45,3±14,98	37,88±15,11
Me	34,0	35,0	49,5	36,0
P_{25}-P_{75}	24,5-51,0	27,25-46,25	33,5-55,25	22,75-50,75
Вага – кг				
M±σ	75,48±12,03	72,38±12,19	81,3±17,55	75,28±19,94
Me	75,0	73,0	78,5	68,5
P_{25}-P_{75}	68,0-86,5	62,5-83,75	69,75-90,0	57,25-94,0
Зріст – см				
M±σ	169,7±9,03	166,5±8,2	165,43±8,99	164,31±9,08
Me	168,0	167,0	165,0	163,0
P_{25}-P_{75}	163,5-177,0	162,3-171,8	160,5-169,8	157,3-170,5
ІМТ				
M±σ	26,29±4,33	26,32±5,3	30,13±8,01	29,43±8,44
Me	25,59	26,18	27,37	26,79
P_{25}-P_{75}	22,65-28,85	21,96-30,73	24,14-34,49	22,55-37,09
Освіта				
вища – n (%)	13 (39,4%)	14 (43,8%)	13 (43,3%)	14 (43,8%)

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P_{25}-P_{75}).

Аналізу був підданий спектр основної патології, що стала причиною отоларингологічного оперативного втручання. Пацієнти всіх чотирьох груп були порівнянними за спектром основної патології, що стала причиною оперативного втручання, за виключенням хворих із хронічним поліпозним пансинуситом, частка яких була дещо вищою в групі 4 (21,9 % проти 6,1 % у групі 1, 3,1 % у групі 2 та 3,3 % у групі 3; p=0,022) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Спектр основної патології (n=127)

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	2	3	4	5
Викривлення носової перетинки	9 (27,3%)	12 (37,5%)	4 (13,3%)	10 (31,3%)
Хронічний поліпозний пансинусит	2 (6,1%)	1 (3,1%)	1 (3,3%)	7 (21,9%)*
Хронічний епітимпаніт	1 (3,0%)	3 (9,4%)	4 (13,3%)	2 (6,3%)
Гострий гнійний середній отит, ускладнений мастоїдитом	2 (6,1%)	1 (3,1%)	1 (3,3%)	0
Гострий пан/гемісинусит	3 (9,1%)	1 (3,1%)	2 (6,6%)	2 (6,3%)
Хронічний мезотимпаніт	5 (15,2%)	2 (6,3%)	1 (3,3%)	1 (3,1%)
Хронічний декомпенсований тонзиліт	4 (12,1%)	7 (21,9%)	7 (23,3%)	7 (21,9%)

1	2	3	4	5
Стороннє тіло приносової пазухи	2 (6,0%)	3 (9,4%)	4 (13,3%)	2 (6,3%)
Остеома приносових порожнин	4 (12,1%)	0	2 (6,7%)	0
Інше	1 (3,0%)	2 (6,2%)	4 (13,3%)	1 (3,1%)

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншими групами $p<0,05$.

При аналізі спектра супутньої патології не виявили відмінностей в частоті супутньої патології в групах досліджуваних пацієнтів (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Супутні патології обстежених пацієнтів (n=127)

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Артеріальна гіпертензія	6 (18,2%)	9 (28,1%)	8 (26,7%)	5 (15,6%)
Ішемічна хвороба серця	5 (15,2%)	4 (12,5%)	4 (13,3%)	4 (12,5%)
Порушення обміну вуглеводів	3 (9,1%)	1 (3,1%)	3 (10,0%)	2 (6,3%)
Патологія дихальної системи	3 (9,1%)	2 (6,3%)	4 (13,3%)	3 (9,4%)
Анемія	8 (24,2%)	6 (18,8%)	4 (13,3%)	5 (15,6%)
Гіпотиреоз	2 (6,1%)	3 (9,4%)	2 (6,7%)	3 (9,4%)
Виразкова хвороба шлунку	1 (3,0%)	1 (3,1%)	2 (6,7%)	2 (6,3%)
Хронічна венозна недостатність	6 (18,2%)	7 (21,9%)	5 (16,7%)	8 (25,0%)

Характеристика проведених втручань наведена в таблиці 3.4. Встановлено, що групи порівняння були співставимі між собою за обсягом, характером і тривалістю оперативного втручання, анестезії, інтраопреаційної керованої медикаментозної гіпотензії, глибиною анестезії (за результатами BIS-моніторингу) ($p>0,05$; Kruskal-Wallis ANOVA тест) та ступенем операційного ризику ($p=0,465$; критерій χ^2) (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Клінічні характеристики оперативного втручання у пацієнтів (n=127)

Показник	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
1	2	3	4	5
Ризик за ASA – n (%)				
II	24 (72,7%)	21 (65,6%)	23 (76,7%)	19 (59,4%)
III	9 (27,3%)	11 (34,4%)	7 (23,3%)	13 (40,6%)
Тип оперативного втручання – n (%) Септопластика, конхотомія / вазотомія				
Хронічний поліпозний пансинусит	9 (27,3%)	12 (37,5%)	4 (13,3%)	10 (31,3%)
Загальнопорожнинна операція на вусі	7 (21,2%)	5 (15,6%)	7 (23,3%)	11 (34,4%)
Антромастоїдотомія	1 (3,0%)	3 (9,4%)	4 (13,3%)	2 (6,3%)
Тимпанопластика	2 (6,1%)	1 (3,1%)	1 (3,3%)	0
Тонзилектомія	5 (15,2%)	2 (6,3%)	1 (3,3%)	1 (3,1%)
Інше	4 (12,1%)	7 (21,9%)	7 (23,3%)	7 (21,9%)
	5 (15,2%)	2 (6,2%)	6 (20,0%)	1 (3,1%)
Тривалість операції (M±σ) – хв	85,3±26,44	81,81±25,76	84,5±24,67	90,78±36,39
Тривалість анестезії (M±σ) – хв	90,29±26,52	86,82±25,71	89,5±21,29	95,94±36,22

1	2	3	4	5
BIS-індекс	56,33±11,71	57,47±6,16	56,8±5,85	56,75±8,2
Тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії (M±σ) – хв	90,29±26,52	86,82±25,71	89,5±21,29	95,94±36,22
Ступінь керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії – n (%): М'яка (САТср / САТ0 > 75%) Помірна (САТср / САТ0 ≤ 75%) Тяжка (САТср / САТ0 ≤ 65%)	 4 (12,1%) 14 (42,4%) 15 (45,5%)	 6 (18,8%) 11 (34,4%) 15 (46,9%)	 5 (16,7%) 12 (40%) 13 (43,3%)	 6 (18,8%) 13 (40,6%) 13 (40,6%)

Згідно з даними наркозних карт прооперованих пацієнтів для анестезіологічної допомоги використовувалися однакові препарати для анестезії.

Проаналізували інтраопераційні показники гемодинаміки та насичення крові киснем у досліджуваних групах. Під час порівняння середніх періопераційних показників між досліджуваними групами значущих відмінностей середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та насичення крові киснем не встановлено (рис. 2.2-2.4).

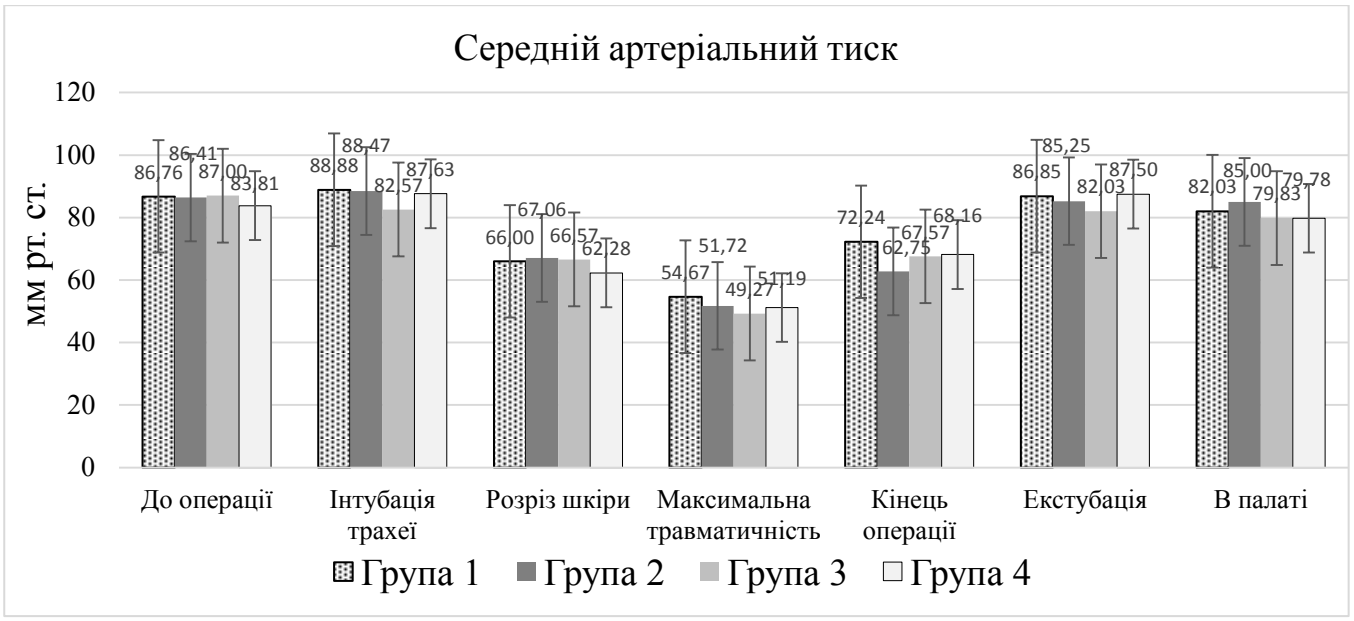

Рис. 2.2. Періопераційні середні значення середнього артеріального тиску у пацієнтів груп 1-4 (M±σ).

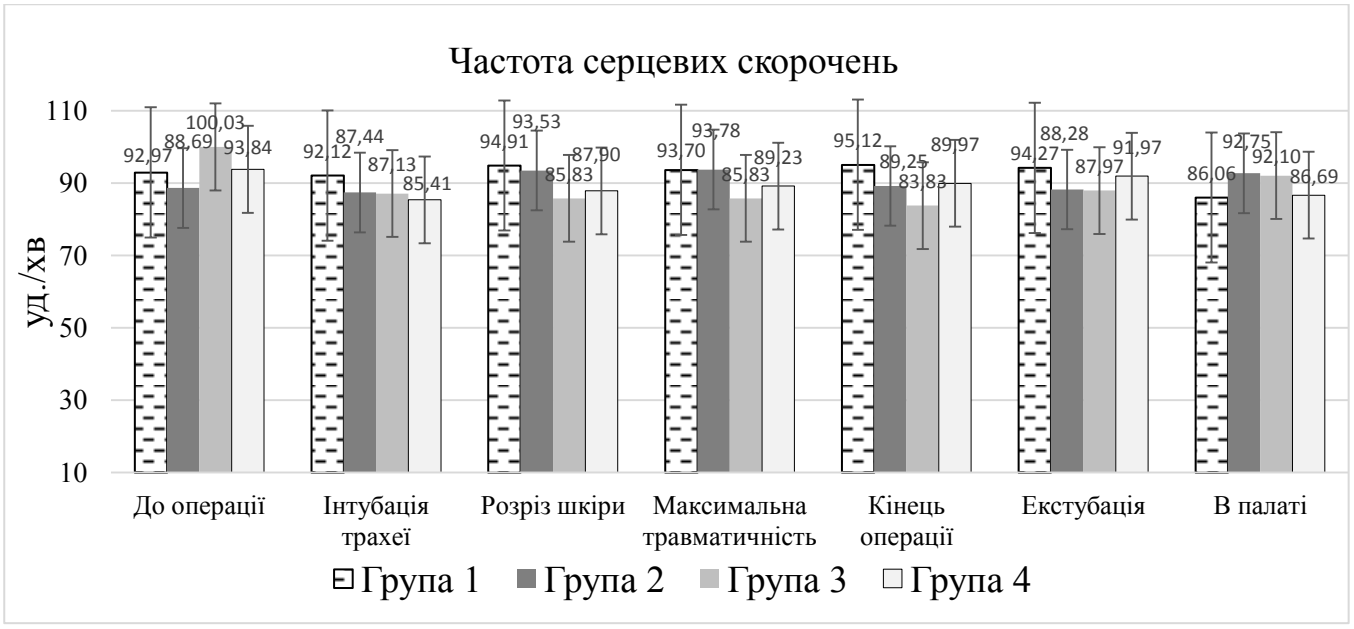

Рис. 2.3. Періопераційні середні значення частоти серцевих скорочень у пацієнтів груп 1-4 (M±σ).

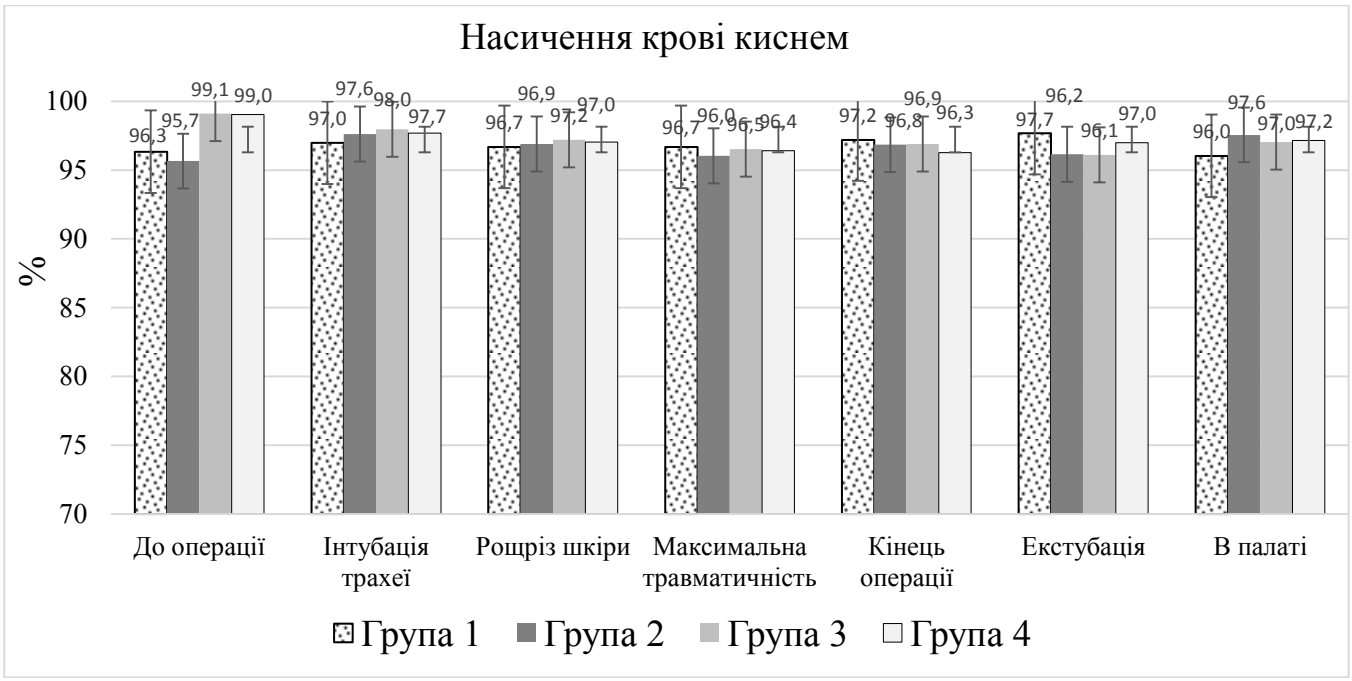

Рис. 2.4. Періопераційні середні значення насичення крові киснем у пацієнтів груп 1-4 (M±σ).

Таким чином, достовірних відмінностей між аналізованими групами за найважливішими (пріоритетними для дослідження) характеристиками груп на доопераційному та післяопераційному етапах виявлено не було, що свідчить про відсутність додаткових чинників, які могли б спричинити виникнення післяоперативних когнітивних порушень. Це повністю співпадає з метою дослідження, а саме з дослідженням впливу застосованого варіанту церебропротекції на когнітивні функції ізольовано від інших факторів впливу оперативного втручання.

Схема обстеження включала:

1) передопераційний огляд анестезіолога з тестуванням когнітивних функцій за день до операції;

2) періопераційний моніторинг показників життєво важливих органів у відповідності з Гарвардським стандартом, рівня глюкози, лактату, тривалості операції, анестезії, керованої медикаментозної гіпотензії;

3) повторне тестування когнітивних функцій на 7-ий день та через 3 місяці після операції.

Відомості про пацієнта, що отримано під час кожного огляду, фіксувалися в електронній базі даних.

Первинним результатом дослідження була інцидентність розвитку ранньої та пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції. Згідно даних дослідження ISPOCD1, ранню ПОКД загальноприйнято визначати на 7 день після оперативного втручання (5-95 перцентилі 4-19), а пізню ПОКД – через 3 місяці (медіана між 5 та 95 перцентилем 72-146) [158]. Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з номенклатури періопераційних когнітивних розладів, ПОКД реєстрували при зниженні показників нейропсихологічного тестування на 10% і більше від вихідного рівня [66, 94].

В якості вторинних результатів оцінювався вплив досліджуваних різних варіантів церебропротекції на тривалість часу до пробудження та екстубації, відновлення після операції показника BIS-моніторингу понад 90.

2.2. Методи дослідження

Клінічне обстеження хворих до операції проводилось за стандартною схемою. Окремо з'ясовувалися дані про супутні соматичні та інфекційні захворювання, застосування лікарських засобів та інші анамнестичні відомості. За наявності клініко-лабораторних симптомів захворювань загального характеру пацієнти були обстежені відповідними фахівцями й отримували необхідне додаткове лікування.

Інтраопераційний моніторинг показників життєдіяльності проводився згідно з Гарвардським стандартом (вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ), насиченості гемоглобіну киснем (SpO_2), електрокардіографія, капнографія, термометрія).

Інтраопераційно в усіх пацієнтів визначали рівень глибини анестезії за допомогою BIS-монітору. Біспектральний індекс – це показник, який забезпечує пряме вимірювання ефекту загальної анестезії та седації на головний мозок. Він вираховується на основі неперервної реєстрації ЕЕГ, а саме параметрів, що

включають часові, частотні та спектральні характеристики ЕЕГ. На основі їх обробки виводиться єдиний універсальний індекс в діапазоні від 0 (електричне мовчання) до 100 (еквіваленто суб'єкту, що знаходиться в стані бадьорості).

Результати фіксували на наступних етапах дослідження:

1) до операції,
2) після інтубації трахеї і переведення на ШВЛ,
3) ініціація медикаментозної гіпотензії (розріз шкіри),
4) етап масимальної травматичності оперативного втручання,
5) завершення операції (припинення введення нітрогліцерину, анестетиків),
6) екстубація,
7) переведення в палату.

По завершенню операції реєстрували об'єм крововтрати, темп діурезу, об'єм та склад інфузійної терапії, тривалість оперативного втручання, анестезії, керованої медикаментозної гіпотензії, час пробудження пацієнтів після проведення загальної інгаляційної анестезії та час до екстубації трахеї.

Час пробудження пацієнтів визначали як час від припинення інгаляції севофлюрана (з переходом на інгаляцію кисню) до першого продуктивного контакту з пацієнтом (виконання елементарних команд, наприклад відкривання очей).

Час екстубації визначали як час від припинення інгаляції севофлюрана до екстубаціі пацієнта при адекватному самостійному диханні.

В програму обстеження пацієнтів було включено нейрокогнітивне та психометричне тестування для визначення стану вищої нервової діяльності, котре проводили за день до операції за допомогою батареї нейропсихологічних тестів. Повторну оцінку когнітивних функцій здійснювали на 7-ий день та через 3 місяці після операції. Батарея тестів складалася з методики запам'ятовування 10 слів по А.Р. Лурія, тесту Тулуз-П'єрона, тесту на встановлення цифр та літер (Trial Making Test Part A та Part B), а також методики словесно-кольорової інтерференції Струпа.

З метою вивчення здатності до безпосереднього коротострокового та довгострокового запам'ятовування проводили тест із запам'ятовуванням 10 слів, котрий був розроблений А.Р. Лурія (1973). [38, 72, 161, 184]. Цей тест

застосовується для вивчення вербальної пам'яті, заучування і процесу утримання інформації, а також суб'єктивної організації пам'яті. Методика базується на пред'явленні ряду з 3-4-х літерних слів, емоційно нейтральних, рівноінформативних. Аналізованим показником був обсяг безпосереднього відтворення кількість слів після 1-го, 2-го та 3-тього пред'явлень, що свідчить про стан короткотривалої слухо-мовної пам'яті.При обстеженні здорових дорослих до третього повторення випробуваний з нормальною пам'яттю зазвичай відтворює правильно до 9 або 10 слів.

Для вивчення властивостей уваги (концентрації, стійкості, переключення) і психомоторного темпу використовували тест Тулуз-П'єрона, котрий є одним із варіантів «коректурної проби», загальний принцип якої був розроблений Бурдоном у 1895 році. Lima et al. (2021) використовували цей тест для дослідження ПОКД у дорослих пацієнтів вікової категорії 45-86 років [151]

Адаптацію тесту Тулуз-П'єрона російською мовою виконала Ясюкова Л.А. [45] Суть цього тесту полягає в диференціюванні стимулів, близьких за формою і змістом, протягом тривалого, точно визначеного часу [5]. «Класичний» варіант тесту Тулуз-Пьерона складається з 30 рядків символів – квадратів, трикутників, кіл, ромбів. Пацієнт протягом 60 секунд повинен розставити якомога швидше і без помилок наступні знаки в ці геометричні фігури: в квадрат – плюс, в трикутник – мінус, в ромб – крапку, коло залишається пустим. Результатами даного тестування є: кількість оброблених випробуваним за 60 секунд геометричних фігур, включаючи і коло, і кількість допущених помилок. Рівень концентрації уваги розподіляється на ранги, які визначають за кількістю опрацьованих фігур та кількістю помилок: ранг 1 – рівень концентрації уваги дуже високий – кількість опрацьованих фігур 100, ранг 2 (високий) – опрацьованих фігур 90-99, ранг 3 (середній), ранг 4 (низький) – опрацьованих фігур 80-90 та 65-79 відповідно, якщо пацієнт опрацьовує за 1 хвилину 64 або менше фігур, – рівень концентрації уваги дуже низький (ранг 5). При допущенні помилки при виконанні тесту ранг знижується: якщо помилок 1-2 то ранг знижується на одиницю, якщо 3-4 рівень концентрації уваги знижується на 2 ранги, а якщо помилок більше 4 – то на три ранги.

Для дослідження уваги, швидкості мислення та координації використовували тест на встановлення цифр та літер (або «Методику послідовних сполучень», в оригіналі – «Trial Making Test – TMT») [194], котрий був розроблений та використаний у 1944 році для військового відомства армії США, як частина тестування загальних можливостей військовослужбовців. Тест має 2-і частини – А та В. Частина А, що виявляє швидкість когнітивної переробки інформації, складається лише з ряду чисел від 1 до 25, котрі досліджуваний повинен послідовно з'єднати між собою (по аналогії – точка до точки). Частина В складається з чисел та літер, які досліджуваний поперемінно має об'єднати у послідовному порядку зростання (літера-число-літера-число і т.д.). Частина В використовується для дослідження пізнавальних процесів (гнучкість мислення, робочу пам'ять, контроль уваги та гальмування). Результат кожної із цих частин тесту виражається у кількості секунд, використаних для завершення кожної частини тесту. Помилки не впливають на оцінку тестування, проте затримують час його виконання. Відмінний показник тесту 29 та 75 секунд (відповідно А та В), середній – >78 та 273 секунд, негативний – більше 90 та 300 секунд.

Для діагностики когнітивної ригідності і гнучкості пізнавального контролю (гнучкості когнітивного мислення) використовували тест Струпа (Stroop Test) [224], який вперше був опублікований англійською мовою в 1935 році. Адаптацію на українську мову виконали О.А. Мяловицька та співавт. (2015) [26]. Когнітивний стиль характеризує ступінь суб'єктивних труднощів в зміні способів переробки інформації в ситуації когнітивного конфлікту. Тест Струпа дозволяє оцінити швидкість і асиметрію вербальних і сенсорно-перцептивних реакцій при одночасній обробці трьох типів зорової інформації: колір, семантичне значення і просторову локалізацію стимулів. В нашому дослідженні ми використовували тест Струпа в модифікації Сміта (та адаптації російською мовою А.И. Хромова [39]). Пацієнтам послідовно пред'являли дві карти: на першій – слова, що позначають назви чотирьох основних кольорів (інструкція: якнайшвидше назвати колір, яким написано слово). На другій – назви тих самих чотирьох кольорів, котрі не відповідають кольору чорнила, якими написано дане слово. Наприклад, слово «червоний» написано

жовтими чорнилами, слово «синій» – зеленими і т. п. (інструкція: якнайшвидше назвати колір, яким написано кожне слово). В ході роботи реєстрували час виконання кожної частини тесту та кількість помилок. Показник ригідності / гнучкості контролю обчислювався як різниця в часі виконання другої і першої частин тесту. Чим більше ця різниця, тим більше виражений ефект інтерференції і, відповідно, більш виражена ригідність (вузькість, жорсткість) пізнавального контролю.

Рівень реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності вивчали за допомогою шкали тривоги Спілберга (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) [220], що є способом самооцінки рівня тривожності (реактивна тривожність як стан у даний момент часу, особистісна – як стійка характеристика людини). Цю шкалу адаптував, модифікував і стандартизував російською мовою Ю.Л. Ханін у 1976-1978 рр. [37]. Цей опитувальник складається з 40 питань-суджень, з котрих 1-20 призначені для оцінки реактивної тривожності (шкала "Як ви себе почуваєте в даний момент?") та 21-40 – для визначення особистісної тривожності (шкала "Як Ви себе почуваєте звичайно?"). Загальний підсумковий показник по кожній із підшкал може перебувати в діапазоні від 20 до 80 балів. Чим вищим є підсумковий показник, тим вищий рівень тривожності (ситуативної або особистісної). Оцінка рівнів реактивної та особистісної тривожності за результатами показників здійснюється в таких межах: до 30 балів — низький рівень тривожності, від 31-45 балів – помірний, більше 45 балів – високий рівень тривожності.

Депресивні розлади діагностували та оцінювали за допомогою шкали депресії Бека (Beck's Depression Inventory, BDI) [60], яка є одним із перших тестів, що відрізняються високою релевантністю та специфічністю, та створена для використання у клінічній практиці. Шкала депресії Бека поширена в адаптації М.В. Тарабриної, а також наявна україномовна адаптація В.І. Осьодлого, Д.С. Зубовького [29] За допомогою субшкал (когнітивно-афективної та субшкали соматичних проявів депресії) градуально оцінюється вираженість 21 симптому депресії. Таким чином, опитувальник складається з 21 питання, на кожне з яких пропонується обрати одну із чотирьох варіантів відповідей, котрі оцінюються від 0

до 3 балів відповідно до зростання тяжкості симптому. Загальний сумарний показник депресії за цією шкалою коливається від 0 до 63 і знижується відповідно до поліпшення стану. Оцінка депресії: до 13 балів діагностується стан без депресії, 14-19 – легка депресія, 20-28 – помірна депресія, 29-63 – тяжка депресія.

Лабораторні дослідження до операції включали загальноклінічний аналіз крові, загальноклінічний аналіз сечі, аналіз на реакцію Вассермана, аналіз на групу крові та резус-фактор, за показами – біохімічний аналіз крові: визначення вмісту глюкози в крові (за Хагедорном – Йєнсеном), вмісту загального білірубіну та його фракцій (за Йєндрашиком – Клеггорном – Грофу), сечовини (за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом), креатиніну (за Яффе в модифікації Поппера та співав.), загального білка сироватки крові (рефрактометричним методом), активності ферментів в крові – аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази (колориметричним динітрофенілгідразиновим методом за Райтману – Френкелем), натрію, калію, кальцію плазми (уніфікованим методом плазменної фотометрії).

Періопераційно проводили моніторинг рівня глюкози в крові (за Хагедорном – Йєнсеном), як маркера стресу, та лактату в крові спектрофотометричним методом, як показника гіпоксичного ушкодження організму.

Дослідження показників оксидативного стресу в крові хворих проводили в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Забір крові здійснювався у стандартних умовах з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірки Vacuette («Greiner-bio-one», Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували відразу ж після взяття шляхом її центрифугування при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали у мікропробірки Eppendorf та до проведення аналізу зберігали при -20°С. ТХО-фільтрат крові готували шляхом змішування крові з 10% трихлороцтовою кислотою (ТХО) у співвідношенні 1:10, далі центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. та відбирали надосад (ТХО-фільтрат) у мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°С до проведення аналізу.

Стан ферментної антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази та рівнем протеїнових сульфгідрильних груп – SH-груп.

Активність супероксиддисмутази визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцитину [22]. Рівень протеїнових SH-груп в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Елмана - 5,5’-дітіобіс(2-нітробензоатом) [7].

Активність вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації відповідно дієнових кон’югатів та малонового діальдегіду в крові, а активність процесів окисної модифікації протеїнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протеїнів в сироватці крові. Вміст дієнових кон’югатів оцінювали за світлопоглинанням ліпідного екстракту крові в ультрафіолетовій області спектра [8]. Рівень малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за набором ТБК-Агат (Биоконт, РФ) [21], а карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [15].

Визначення концентрації нейронспецифічної енолази та інтерлейкіну-18 у сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартних комерційних наборів реактивів «НСЕ-ИФА» (ООО «ХЕМА», РФ) та «Інтерлейкин-18-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», РФ) згідно з інструкціями фірми-виробника.

2.3. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням можливостей електронних таблиць “Excel” і пакету статистичної обробки інформації “SPSS 23,0”.

Кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні дані оброблені методами варіаційної статистики та представлені у вигляді M±σ (середнє значення ± середнє квадратичне відхилення) або Me [P_{25}-P_{75}] (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й процентилі) в залежності від виду розподілу (параметричного або непараметричного).

Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджували, перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка.

Після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл параметричні дані порівнювали за допомогою двобічного t-критерій Стюдента для 2-х незалежних вибірок та методу ANOVA – для декількох груп. При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна – Уітні для 2-х груп незалежних сукупностей або критерій Краскела – Уолліса – для декількох груп. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення $\chi 2$ (Пірсона), визначали співвідношення шансів (Odds Ratio) та відносний ризик (Relative Risk). Співвідношення шансів (СШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

Зв'язок (кореляцію) між показниками, що вивчалися, оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) та подальшим встановленням його значущості за t-критерієм. Залежно від величини коефіцієнта кореляції вираженість взаємозв'язку оцінювали наступним чином: 1,0-0,7 – виражений; 0,69-0,4 – помірний; менше 0,39 – слабкий взаємозв'язок.

Для оцінки прогностичного впливу досліджуваних факторів ризику на виникнення ПОКД виконали аналіз відповідних ROC (receiver operating characteristic)-кривих. Сформовані статистичною програмою SPSS 20.0 криві графічно відображали залежність кількості вірно класифікованих позитивних прикладів від кількості невірно класифікованих негативних прикладів (тобто співвідношення чутливість-специфічність). Якщо вплив був значущим, тоді на ROC-кривій визначали точку відсікання (cut off), котра відповідала оптимальному співвідношенню чутливості і специфічності. Такою вважали точку на ROC-кривій, яка була найбільш віддаленою від діагоналі (індекс Youden). Величину cut-off вважали рівною рівню предиктору, який вказує на достовірну ймовірність виникнення ПОКД.

Для визначення незалежних предикторів розвитку ПОКД використовували покроковий багатофакторний регресійний аналіз. В якості бінарної залежної змінної при проведенні регресійного аналізу було вибрано наявність ПОКД. Відбір незалежних змінних для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей для всіх періопераційних показників у групах з ПОКД та без (прийнятий рівень значущості $p<0,05$), а також вивчення характеру та сили взаємозв'язку між цими параметрами.

Граничною допустимою межею достовірності вважався показник $p<0,05$ (95%-й рівень значущості).

РОЗДІЛ 3
ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АРТЕРІАЛЬНОЇ КЕРОВАНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ

3.1. Порівняльний аналіз результатів перебігу виходу з наркозу та нейропсихологічіного обстеження у досліджуваних групах

Наступним етапом дослідження вивчили особливості перебігу виходу з наркозу у пацієнтів досліджуваних груп та результати нейропсихологічного обстеження на 7-у добу та через 3 місяці після операції.

Аналіз часу від зупинки інгаляції анестетика до пробудження пацієнтів в групі 1 в середньому становив 7,7±4,75 хв, у групі 2 – 7,38±3,75 хв, що було відповідно в 1,8 та 1,7 разів достовірно триваліше, ніж у групі 3 (в середньому – 4,28±0,92 хв) та в групі 4 (в середньому – 4,4±1,19 хв), $p<0,001$; Kruskal-Wallis ANOVA тест (рис. 3.1).

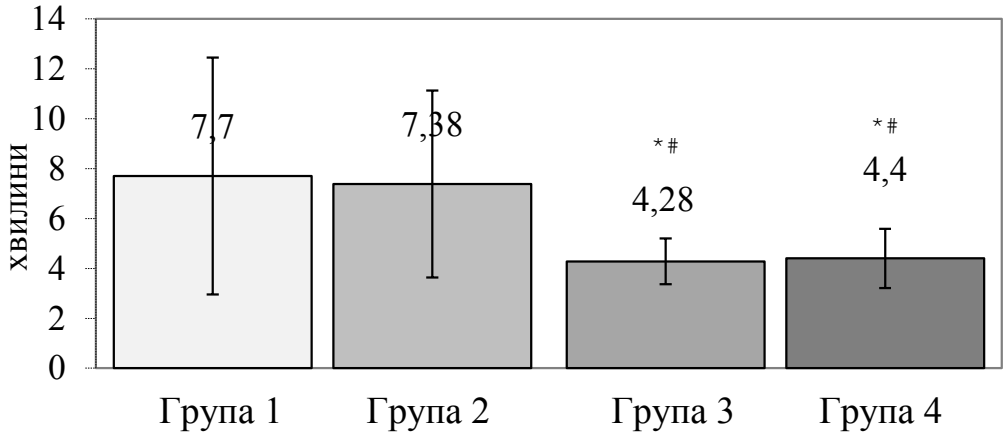

Рис. 3.1. Час від зупинки інгаляції анестетика до пробудження пацієнтів груп 1-4 (M±σ).

Примітки. 1. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у групі 1; 2. # – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у групі 2.

Час від зупинки інгаляції анестетика до екстубації в групі 1 в середньому становив 13,74±5,28 хв, у групі 2 – 13,66±3,99 хв, що було в 1,8 разів достовірно триваліше, ніж у групі 3 (в середньому – 7,42±1,82 хв)та в групі 4 (в середньому – 7,78±1,81 хв), p<0,001; Kruskal-Wallis ANOVA тест (рис. 3.2).

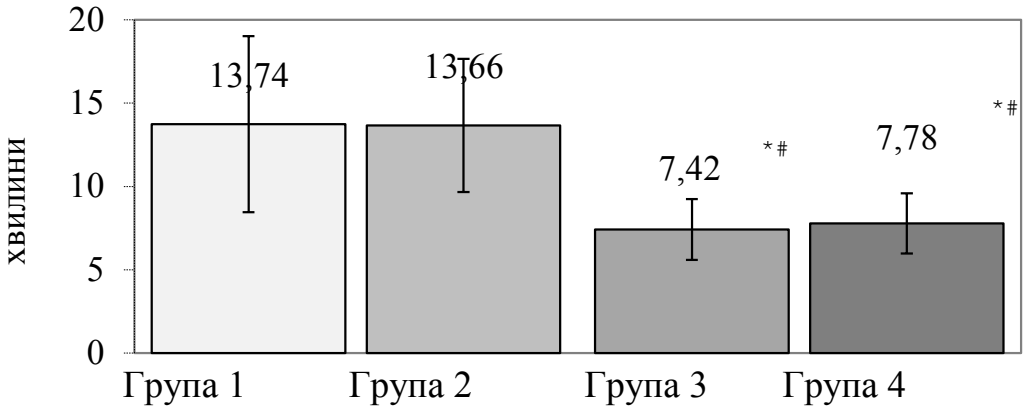

Рис. 3.2. Час від зупинки інгаляції анестетика до екстубації пацієнтів груп 1-4 (M±σ).

Примітки: 1. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі 1; 2. # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі 2.

При порівнянні кінцевих і початкових даних у групі, що не отримувала церебропротекції для профілактики ПОКД (група 1), за допомогою тесту Wilkoxon для двох залежних вибірок доведено значущі відмінності щодо кількості запам’ятованих та відтворених слів на 7 день після операції (|z|=-3,63; p<0,001) та через 3 місяці (|z|=-2,06; p=0,039), що свідчить про погіршення короткострокової пам’яті після операції та анестезії. Виявлено достовірне збільшення швидкості виконання тесту Тулуз-П’єрона, а також зниження точності виконання тесту Тулуз-П’єрона, що є наслідком зниження концентрації уваги: на 7 день після операції відповідно – (|z| = -5,03; p<0,001) і (|z| = -4,24; p<0,001), на 3 місяць – (|z| = -2,77; p=0,006) та (|z| = -4,16; p<0,001). Встановлено погіршення показників зорово-моторної координації за Trial Making Test, а саме: зниження швидкості когнітивної переробки інформації, про що свідчить збільшення показника першої частини А

тесту – на 7 день після операції (|z| = -4,05; p<0,001), а також показника пізнавальних процесів, про на що вказує збільшення показника другої частини В цього тесту – на 7 день після операції (|z| = -4,63; p<0,001), на 3 місяць – (|z| = -3,32; p=0,001). Про порушення темпу мислення свідчать достовірні зміни показників тесту Струпа,. Так, було встановлено достовірне збільшення часу виконання тесту Струпа у порівнянні з доопераційним показником на 7 день після операції (|z| = -4,66; p<0,001) та на 3 місяць – (|z| = -4,4; p<0,001) із збільшенням на 7 день після операції кількості помилок при його виконанні (|z| = -2,29; p=0,022).

Дана група була використана в якості контрольної під час порівняння ефектів церебропротекції в інших групах.

На рисунку 3.3 наведені результати оцінки стану короткотривалої слухо-мовної пам’яті за методикою заучування десяти слів по А.Р. Лурія на різних етапах дослідження. При дослідженні пацієнти всіх груп в середньому запам’ятовували 7-8 слів. Як і у пацієнтів групи 1, у групі 2 виявлено статистично значуще зниження цього показника на 7-ий день (p=0,004) та через 3 місяці (p=0,041) в порівнянні з початковими значеннями, і досягнення доопераційного рівня в цій групі не відбулося. Натомість у хворих групи 3 та 4 достовірних відмінностей у даному тесті на етапах дослідження виявлено не було (рис. 3.3).

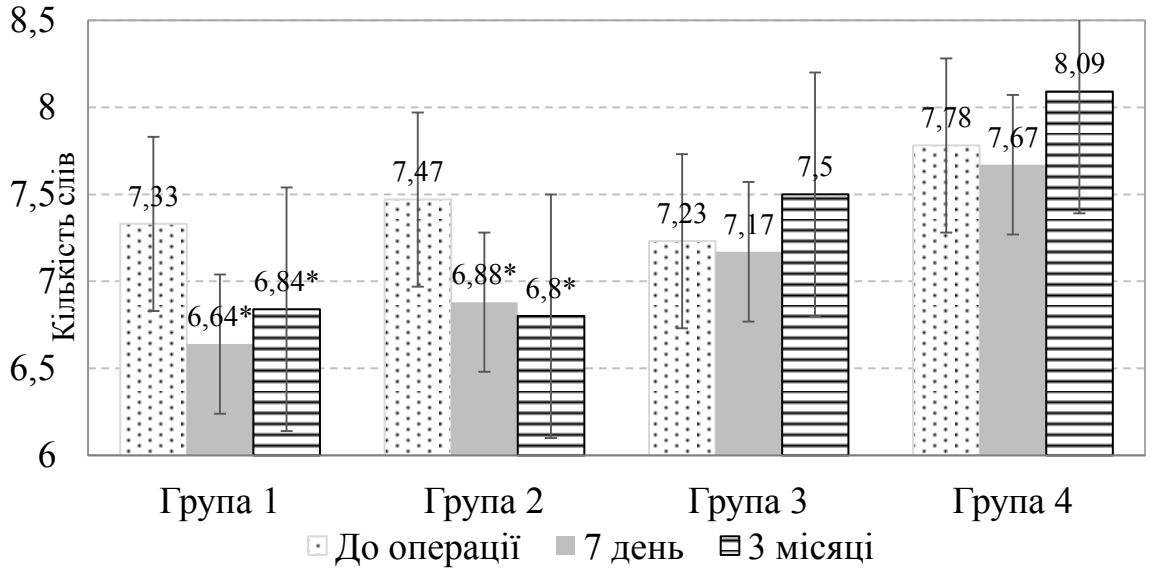

Рис. 3.3. Середня кількість запам’ятованих та відтворених слів пацієнтами груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно доопераційного показника у групі.

При порівнянні середніх результатів тесту Лурія між досліджуваними групами під час другого обстеження (7-а доба після операції) та третього обстеження (3-ій місяць після операції) достовірних відмінностей між групами 1 і 2 виявлено не було (p>0,05; критерій Манна-Уітні) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Відмінності показників тесту Лурія між групами порівняння

Етап	Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)
До операції	7,33±0,96	7,47±1,08	7,23±0,97	7,78±0,87
7 день після операції	6,64±0,86	6,88±0,75	7,17±0,69*	7,67±0,8*
3 місяць після операції	6,84±1,39	6,84±1,59	7,5±1,51*	8,09±1,23*

Примітка: * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) у порівнянні з показником групи 1.

Як видно з таблиці 3.1, у групах 3 та 4 середня кількість запам’ятованих і відтворених слів становила на 7-ий день після операції 7,17±0,69 і 7,67±0,8 відповідно, що на 7,9% (p=0,01) та 15,5% (p<0,001) більше (p<0,05), порівняно з показником в контрольній групі 1; на 3-ій місяць – 7,5±1,51 та 8,09±1,23 відповідно, що на 9,6% (p=0,02) та 18,3% (p<0,001) більше, ніж у групі 1.

Додатково для визначення відмінностей між досліджуваними групами проведено розрахунок різниць середніх значень досліджуваних параметрів і їхнє порівняння для двох незалежних вибірок. Як видно з рисунку 3.4, у процесі порівняння кінцевих і початкових даних у пацієнтів із групи 1, що не отримували періопераційної церебпротокції, та групи холіну альфосцерату (група 3) та рупи холіну альфосцерату з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (група 4), отримано значущі відмінності в динаміці результатів заучування десяти слів за тестом Лурія, що свідчить про достовірно ліпший стан памяті у хворих груп 3 та 4, ніж у групі 1 (p<0,05).

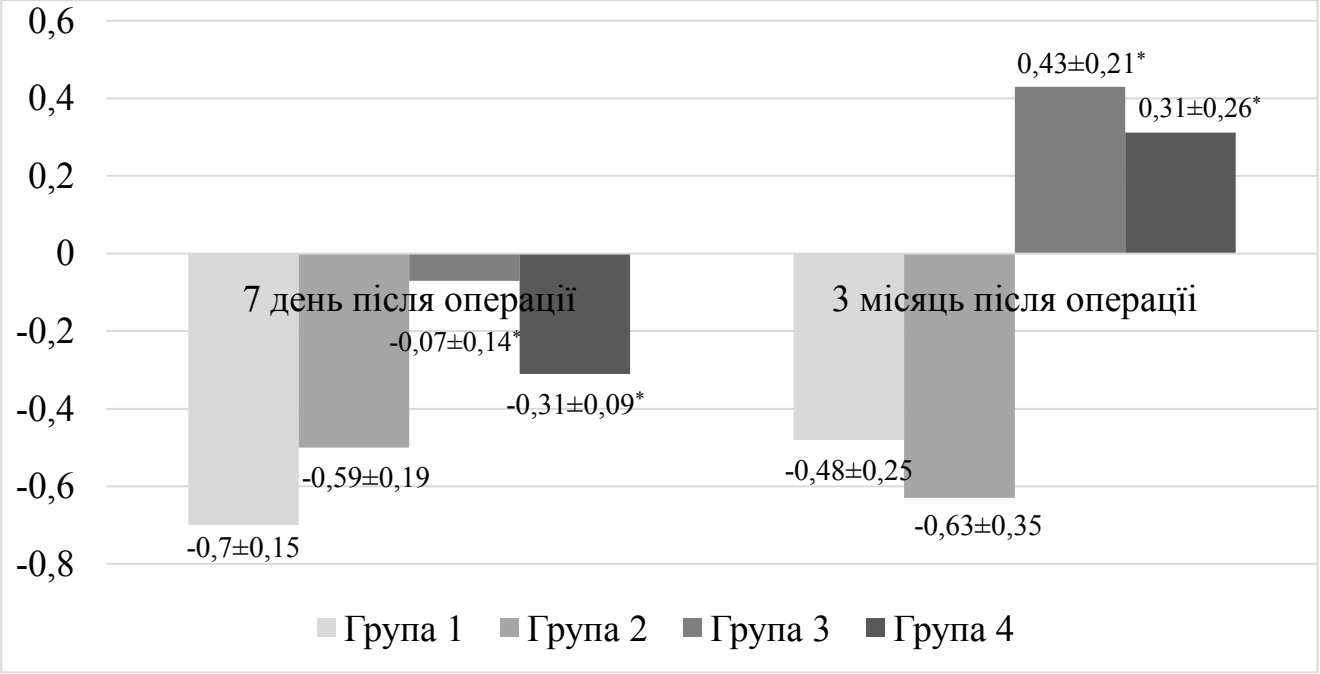

Рис. 3.4. Відмінності динаміки показників тесту Лурія у групах 1-4 на різних етапах спостереження.

Примітка: 1. на рисунку наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); 2. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з показником групи 1.

Таким чином, аналіз даних тесту Лурія показав, що не було виявлено значущої різниці між пацієнтами груп 1 і 2. Результати дослідження короткострокової пам'яті були достовірно гіршими в обох групах на усіх етапах дослідження у порівнянні як із доопераційними показниками, так і показниками груп 3 та 4.

Оцінка властивостей уваги (концентрації, стійкості, переключення) і психомоторного темпу відбувалася за допомогою тесту Тулуз-П'єрона, в основі якого лежить диференціювання стимулів, близьких за формою і змістом, протягом 60 секунд. Результатами даного тестування є швидкість виконання (кількість оброблених випробуваним за 60 секунд геометричних фігур) і кількість допущених помилок.

Як видно з рисунку 3.5 та 3.6, на доопераційному етапі достовірних відмінностей швидкості та точності виконання тесту Тулуз-П'єрона між групами виявлено не було ($p>0,05$). Через 7 днів після оперативного втручання показник швидкості в групі 1 зменшився на 14,2% (з 62,52±8,79 до 53,64±12,78; $p<0,001$), в

групі 2 – на 6,4% (з 64,87±9,58 до 60,72±10,31; p=0,02), в групі 3 – на 4,9% (з 63,07±8,16 до 59,97±7,62; p<0,001), в групі 4 – на 10,4% (з 62,54±9,2 до 57,52±10,28; p<0,001). Через 3 місяці після операції даний показник збільшився в усіх аналізованих групах до 61,66±9,41 в групі 2, до 60,63±8,45 в групі 3 та до 59,72±9,38 в групі 4, але в групі 1 досягнення доопераційного рівня не відбулося (p=0,005), тоді як у групах 2, 3 та 4 достовірна різниця між швидкістю виконання цього тесту до операції та через 3 місяці після операції не визначалася (p>0,05) (рис. 3.5).

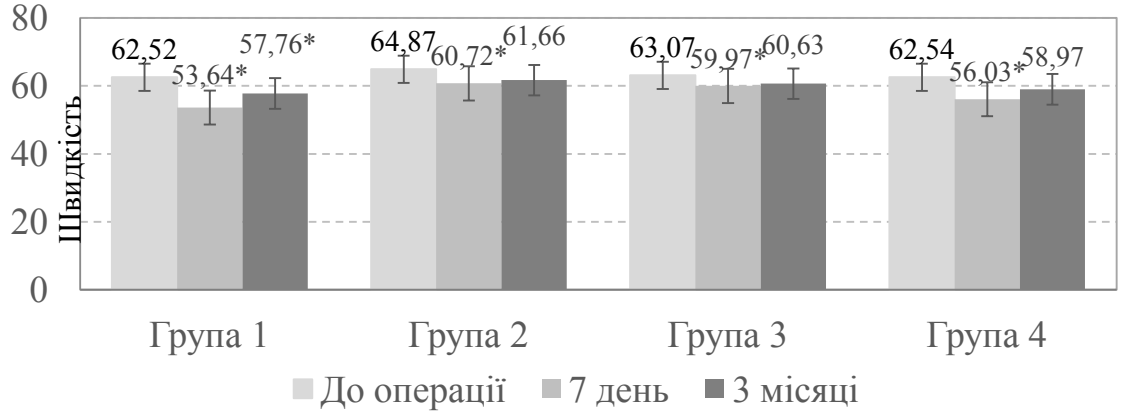

Рис. 3.5. Середня швидкість виконання тесту Тулуз-П'єрона пацієнтами груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно доопераційного показника у групі.

Через 7 днів після оперативного втручання показник точності виконання тесту Тулуз-П'єрона в групі 1 зменшився на 5,3% (з 0,95±0,03 до 0,9±0,06; p<0,001), в групі 2 – на 4,2% (з 0,96±0,03 до 0,92±0,05; p=0,001), в групі 3 – на 6,3% (з 0,95±0,03 до 0,9±0,03; p<0,001), тоді як в групі 4 достовірних змін цього показника в порівнянні з доопераційним рівнем не зареєстровано. Через 3 місяці після операції в групах 1 та 2 точність виконання тесту залишалася на 4,2% меншою (0,91±0,04 і 0,92±0,04 відповідно в порівнянні з вихідним показником до операції, а в групах 3 та 4 достовірної різниці з доопераційним рівнем виявлено не було (рис. 3.6).

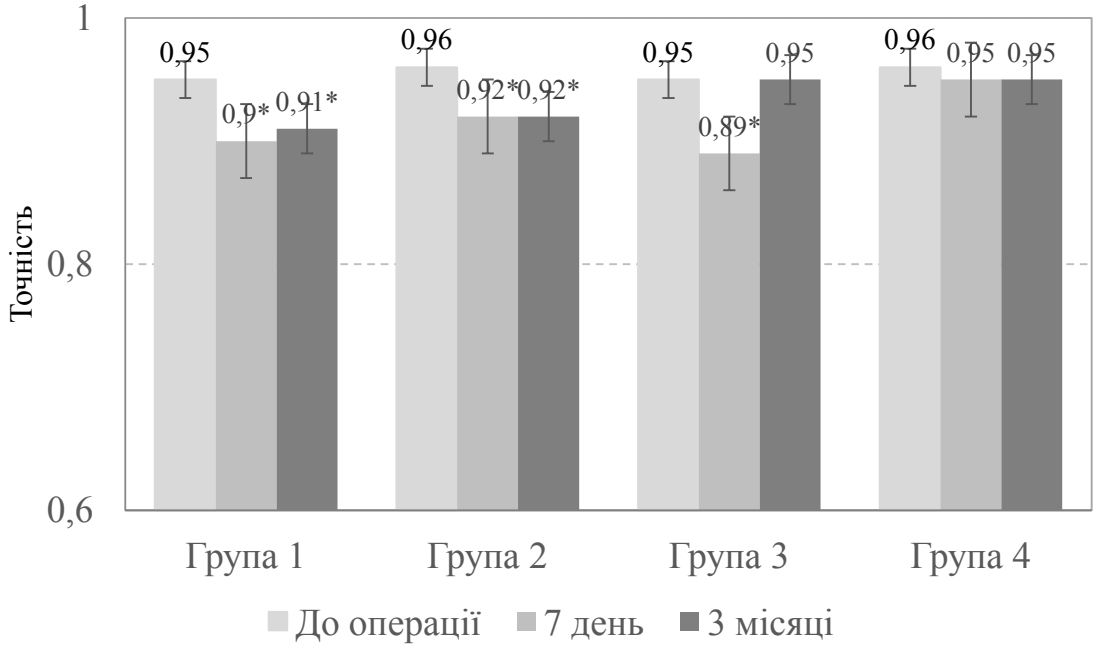

Рис. 3.6. Середня точність виконання тесту Тулуз-П'єрона пацієнтами груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно доопераційного показника у групі.

Відмінностей між групами у швидкості виконання тесту Тулуз-П'єрона на доопераційному етапі не виявлено, так само як і через 3 місяці після операції не виявлено ($p>0,05$; Kruskal-Wallis ANOVA тест). Однак, через 7 днів після оперативного втручання швидкість виконання цього тесту пацієнтами 2, 3 та 4 груп була достовірно більшою, ніж у пацієнтів групи 1 ($p=0,02$; Kruskal-Wallis ANOVA тест). Щодо точності виконання тесту Тулуз-П'єрона, то відмінностей між групами 1 та 2 на всіх етапах спостереження виявлено не було. Так само достовірних відмінностей точності виконання тесту не було й між групою 1 та 3 через 7 днів після операції, достовірно краще виконання цього тесту між цими групами було виявлено тільки через 3 місяці після операції ($p<0,001$). Натомість пацієнти групи 4 виконували тест Тулуз-П'єрона найбільш точно в порівнянні з групою 1 як через 7 днів, так і через 3 місяці після оперативного втручання ($p<0,001$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Відмінності показників тесту Тулуз-П'єрона між групами порівняння (n=127)

Етап		Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
		(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)
Швидкість виконання	До операції	62,52±8,79	64,87±9,58	63,07±8,16	62,54±9,2
	7 день після операції	53,64±12,78	60,72±10,31*	59,97±7,62*	57,52±10,28*
	3 місяць після операції	57,76±0,91	61,66±9,41	60,63±8,45	59,72±9,38
Точність виконання	До операції	0,95±0,03	0,96±0,03	0,95±0,03	0,96±0,02
	7 день після операції	0,9±0,06	0,92±0,05	0,9±0,03	0,95±0,03
	3 місяць після операції	0,91±0,04	0,92±0,04	0,95±0,03**	0,95±0,03**

Примітки: * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з показником групи 1; ** – статистично достовірна відмінність ($p<0,01$) у порівнянні з показником групи 1.

Не зважаючи на результати аналізу абсолютних значень, при розгляді приросту часу на проходження тесту, що знайшло відображення у зменшенні швидкості його виконання, при порівнянні кінцевих і початкових даних у групах порівняння отримано значущі відмінності в динаміці швидкості виконання цього тесту на всіх етапах дослідження. Встановлено, спадання швидкості в групі 1було в середньому в 2 рази більше у порівнянні з іншими групами (рис. 3.7).

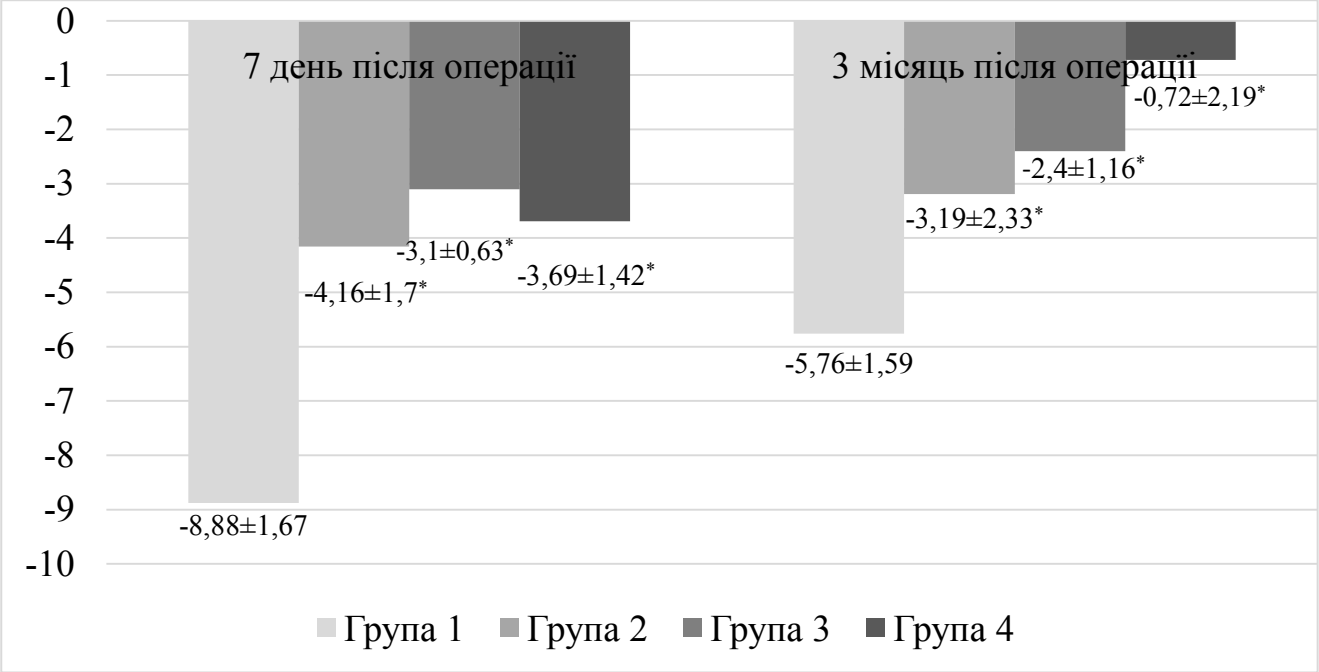

Рис. 3.7. Відмінності динаміки швидкості виконання тесту Тулуз-П'єрона у групах 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ)**.**

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); 2. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з показником групи 1.

Таким чином, результати тесту Тулуз-П'єрона демонструють, що пацієнти групи 1 витрачали достовірно більше часу на виконання цього тесту на усіх етапах дослідження у порівнянні з пацієнтами інших груп, що свідчить про більш виражене зниження концентрації уваги як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді у пацієнтів групи 1.

В таблиці 3.3 наведені результати оцінки швидкості когнітивної обробки у пацієнтів за Trial Making Test на різних етапах дослідження. Результати першого етапу, який включав в себе послідовне об'єднання окружностей з цифрами на доопераційному етапі були однаковими ($p=0,099$; Kruskal-Wallis ANOVA тест). Середня тривалість проходження тесту без диференціювання на групи складала в середньому 31 секунд. В групах 2, 3 та 4 показник когнітивної функції не змінювався в межах доопераційних значень на всіх етапах дослідження, тоді як у пацієнтів групи 1 спостерігалось достовірне погіршення через 7 днів після операції

(p<0,001). В усіх групах показники через 3 місяці після операції достовірно не відрізнялися від своїх дооперaційних значень (рис. 3.8).

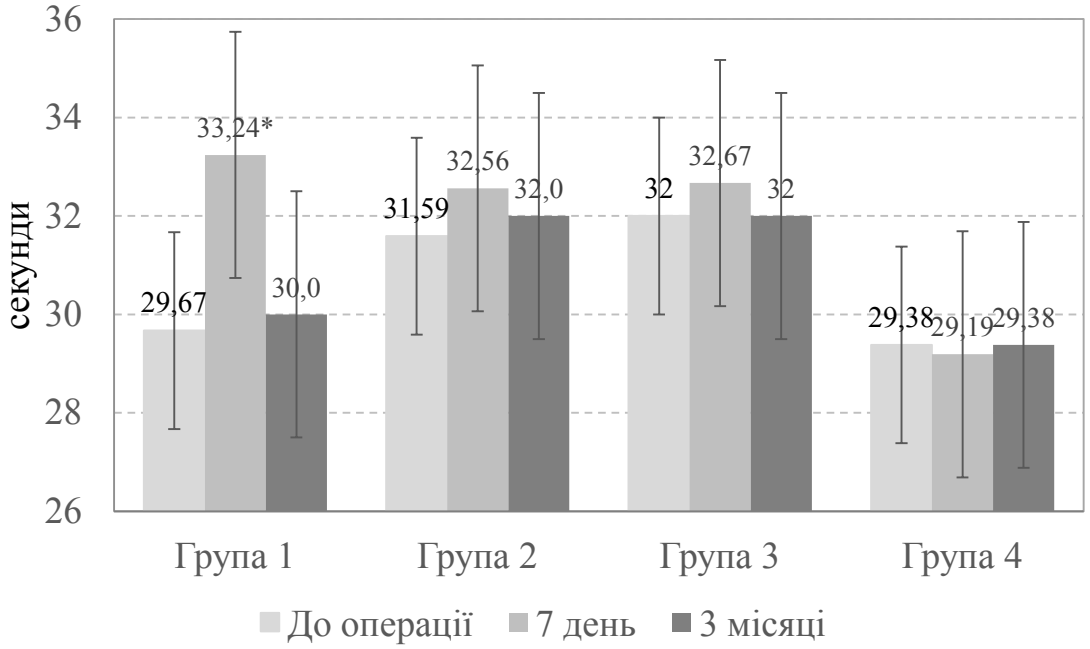

Рис. 3.8. Середній час, витрачений на виконання частини A Trial Making Test пацієнтами груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно дооперaційного показника у групі.

Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі другої частини тесту з послідовним почерговим об'єднанням цифр та літер. На 7 добу та через 3 місяці після оперативного втручання відмічене достовірне зростання часу затраченого на проходження тесту у пацієнтів групи 1 на 8,3% та 5,5% відповідно (p<0,001). Так само вираженими були зміни в затраченому часі в частині B на 7 добу після операції й у пацієнтів групи 2 на 3,5% (p=0,015), групи 3 на 8,7% відповідно (p=0,001) та групи 4 на 5,1% відповідно (p<0,001), але ці показники в групах 2, 3 та 4 повертaлися до своїх дооперaційних значень до 3 місяця спостереження (рис. 3.9), що свідчить про повне відновлення когнітивних функцій цих групах на етапі через 3 місяці.

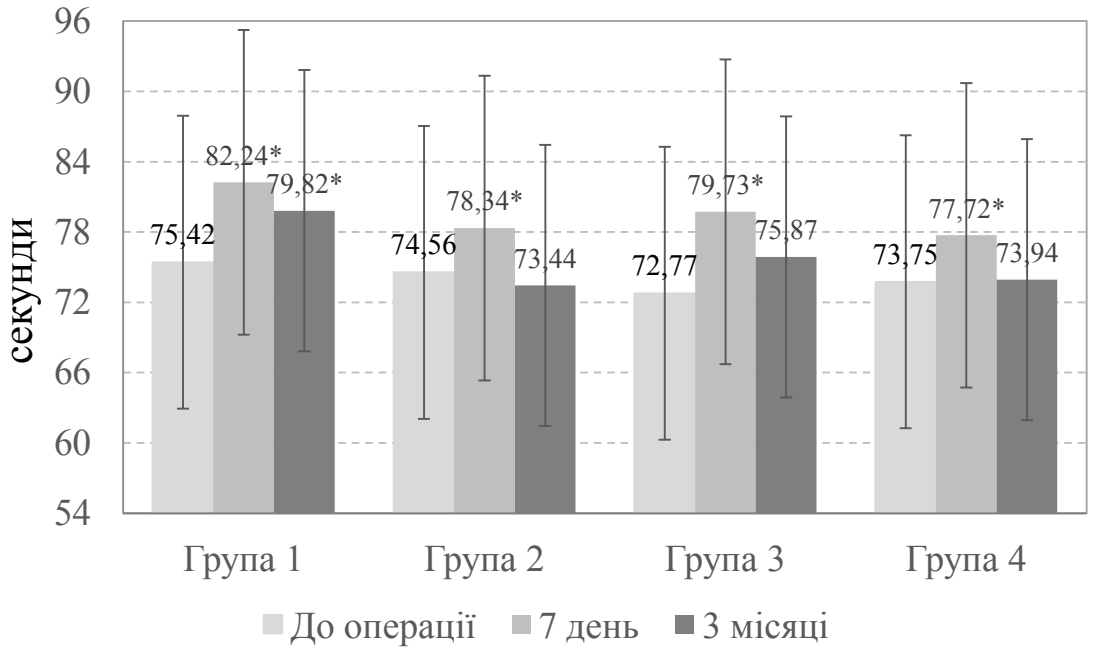

Рис. 3.9. Середній час, витрачений на виконання частини B Trial Making Test пацієнтами груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно доопераційного показника у групі.

Під час порівняння середніх значень часу виконання Trial Making Test між групами встановлено значущі відмінності у тривалості виконання частини А на 7-му добу після операції ($p=0,003$; Kruskal-Wallis ANOVA тест). З'ясувалось, що час, витрачений пацієнтами групи 1 на проходження частини А, склав на 7-му добу в середньому 33,24±5,29 сек. Цей показник у групах 2 і 3 достовірно не відрізнявся від показника групи 1, тоді як у групі 4 час проходження частини А на 7-му добу склав 29,19±4,44 сек, що було на 13,8% швидше, ніж в групі 1 ($p=0,001$). На 3-ій місяць у хворих груп 2, 3 та 4 час, витрачений на проходження частини А, вірогідно не відрізняється від показника групи 1 ($p=0,239$; Kruskal-Wallis ANOVA тест) (табл. 3.3).

Зміни часу виконання частини B Trial Making Test як на 7-му добу, так і на 3-ій місяць після операції у групах порівняння достовірно не відрізнялися ($p>0,05$; Kruskal-Wallis ANOVA тест) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Відмінності показників Trial Making Test на різних етапах спостереження (n=127)

Етап		Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
		(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)
Частина А	До операції	29,67±4,31	31,59±5,28	32,0±6,02	29,38±4,77
	7 день після операції	33,24±5,29	32,56±6,02	32,67±5,76	29,19±4,44*
	3 місяць після операції	30,0±4,6	32,0±6,46	32,0±6,18	29,38±5,07
Частина В	До операції	75,42±24,13	74,56±26,67	72,77±24,96	73,75±25,9
	7 день після операції	82,24±26,38	78,34±27,11	79,73±24,84	77,72±26,12
	3 місяць після операції	79,82±26,46	73,44±25,53	75,87±22,18	73,94±24,77

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника групи 1.

Не зважаючи на відсутність статистично достовірних відмінностей між середніми значеннями показників Trial Making Test, при порівнянні кінцевих і початкових даних досліджуваних груп отримано значущі відмінності в динаміці часу, витраченому пацієнтами груп 2, 3 та 4 на проходження частини А, на 7-му добу та пацієнтами групи 4 на 3-ій місяць у порівнянні з пацієнтами групи 1 (рис. 3.10). Достовірні відмінності динаміки часу проходження частини В цього тесту були виявлені на 7-му добу лише між групами 1 та 4, на 3 місяць – між групою 1 та групами 3 і 4 (рис. 3.11).

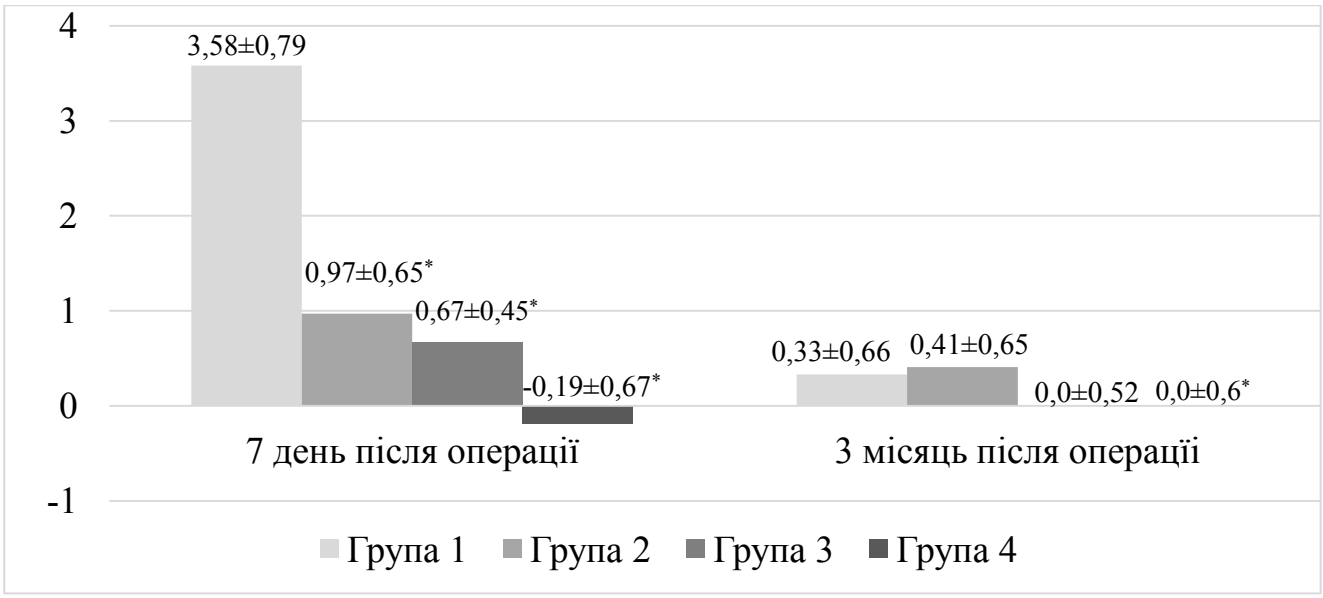

Рис. 3.10. Відмінності динаміки швидкості виконання частини А тесту Trial Making Test у групах 1-4 на різних етапах спостереження.

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); 2. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з показником групи 1.

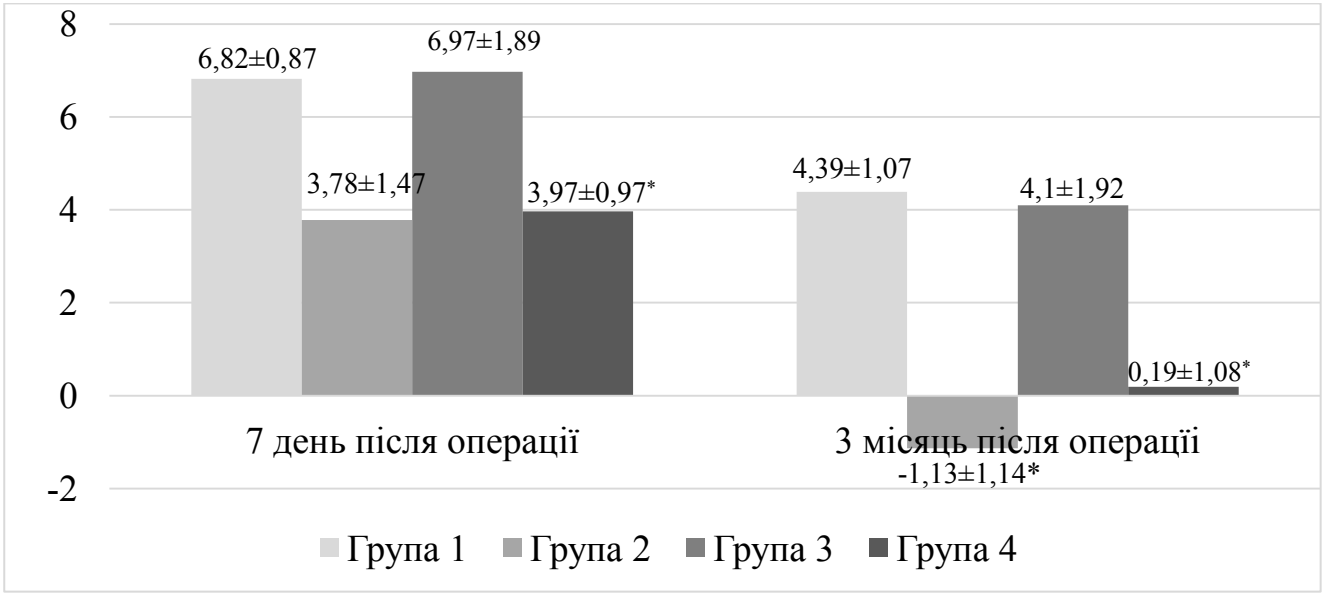

Рис. 3.11. Відмінності динаміки швидкості виконання частини В Trial Making Test у групах 1-4 на різних етапах спостереження.

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); 2. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з показником групи 1.

Таким чином, аналіз отриманих даних тестування Trial making test частина А та В показав, що пацієнти групи 1 витрачали на проходження тестування достовірно більше часу на усіх етапах дослідження, в той час, коли у пацієнтів інших груп зміни були менш вираженими. Окрім того, у пацієнтів групи 2, 3 та 4 через 3 місяці результати цього тесту досягли доопераційного рівня, на відміну від пацієнтів першої 1, у яких навіть через 3 місяці після операції і анестезії зберігались ознаки погіршених когнітивних функцій.

Аналізуючи середні значення результатів оцінки гнучкості когнітивного мислення за допомогою тесту Струпа можна стверджувати, що на доопераційному етапі у хворих усіх груп результати тестування статистично не відрізнялися ($p>0,05$; Kruskal-Wallis ANOVA тест). При повторному проходженні тесту через 7 днів і через 3 місяці після проведення операції, хворі груп 1 та 2 показали збільшення тривалості часу реакції на стимул в порівянні з доопераційними показниками, що свідчить про трудність (затримку) переходу від вербальних фукнцій до сенсорно-перцептивних ($p<0,001$) (рис. 3.12).

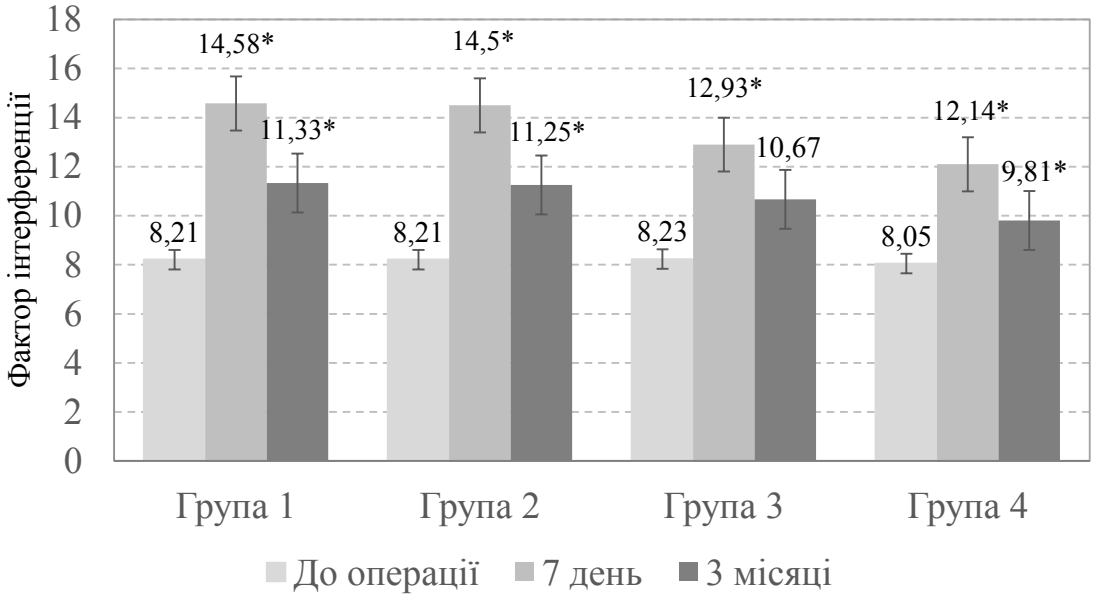

Рис. 3.12. Середній показник фактору інтерференції за даними тесту Струпа у пацієнтів груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно доопераційного показника у групі.

Порівняння результатів аналізу когнітивних функцій хворих за шкалою тестом Струпа на різних етапах у порівнянні з початковим значенням не виявило достовірних відмінностей у пацієнтів групи 3 та 4 (рис. 3.12 та 3.13).

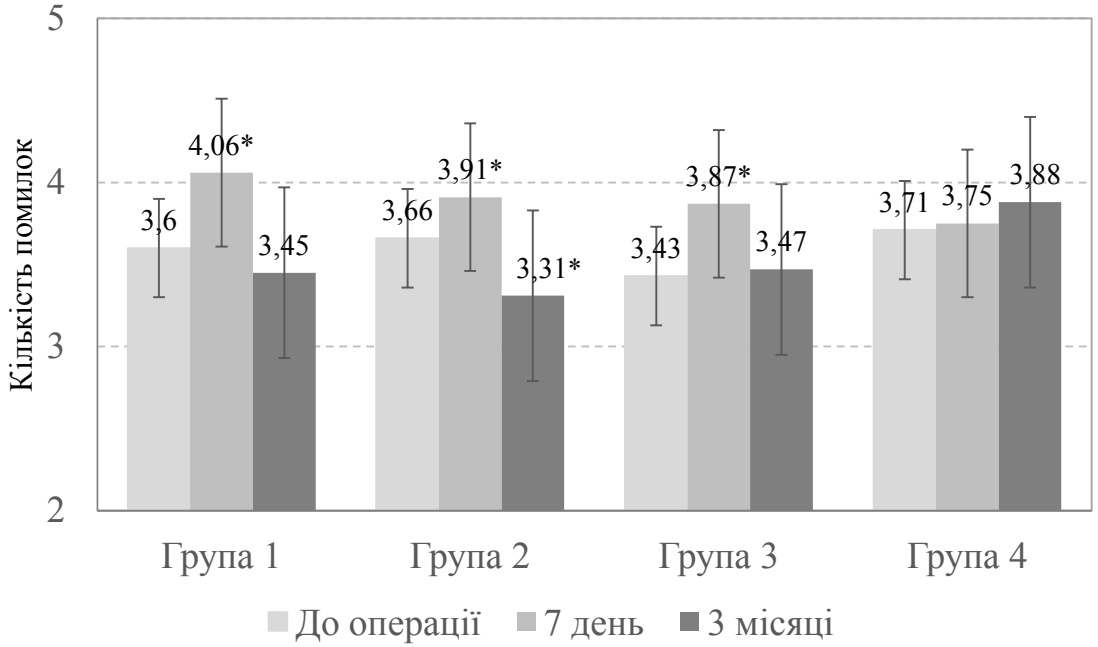

Рис. 3.13. Середня кількість помилок при виконанні тесту Струпа пацієнтами груп 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно доопераційного показника у групі.

Під час порівняння середніх значень показника фактору інтерференції встановлено, що у пацієнтів групи 1 цей показник на 7 добу та через 3 місяці після операції становив відповідно 14,58±1,04 сек і 11,33±1,08 сек. Показник інфтерференції зігдно з даними цього тесту у пацієнтів групи 2 статистично вірогідно не відрізняється від такого показника в контрольні групі 1.

Натомість, у пацієнтів групи 3 і 4 встановлено менш тривалий період опрацювання пацієнтами інформації на колірні стимули, ніж у групі 1, – в групі 3 на 7 день і через 3 місяці після операції відповідно на 8,5% та 9,5% ($p<0,05$), порівняно з групою 1 (середнє значення становить 12,93±0,81 сек і 10,67±0,84 сек відповідно) та в групі 4 на 7 день на 9,2%, через 3 місяці після операції на 10,3% ($p<0,05$), порівняно з групою 1 (середнє значення становить 12,14±1,08 сек і 9,81±1,09 сек

відповідно). Кількість помилок при проходженні тесту Струпа достовірно відрізнялася лише між групою 1 та групою 4 через 7 діб після операції (p=0,005) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Відмінності показників тесту Струпа між групами порівняння (n=127)

Етап		Група №1 (n=33)	Група №2 (n=32)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=32)
		(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)
Показник фактора інтерференції	До операції	8,21±0,29	8,21±0,42	8,23±0,48	8,05±0,62
	7 день після операції	14,58±1,04	14,5±1,17	12,93±0,81*	12,14±1,08*
	3 місяць після операції	11,33±1,08	11,25±0,95	10,67±0,84*	9,81±1,09*
Кількість помилок	До операції	3,6±0,65	3,66±0,65	3,43±0,57	3,71±0,64
	7 день після операції	4,06±0,86	3,91±0,53	3,87±0,82	3,75±1,05*
	3 місяць після операції	3,45±0,83	3,31±0,74	3,47±0,73	3,88±1,13

Примітка: * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) у порівнянні з показником групи 1.

Порівнюючи кінцеві й початкові дані пацієнтів, що не отримували церебропротекції (група 1) та пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат (група 3) або етилметилгідроксипіридину сукцинат з холіну альфосцератом (група 4), отримано значущі відмінності у вираженості словесно-колірної інтерференції через 7 днів та через 3 місяці після операції та анестезії (рис. 3.17).

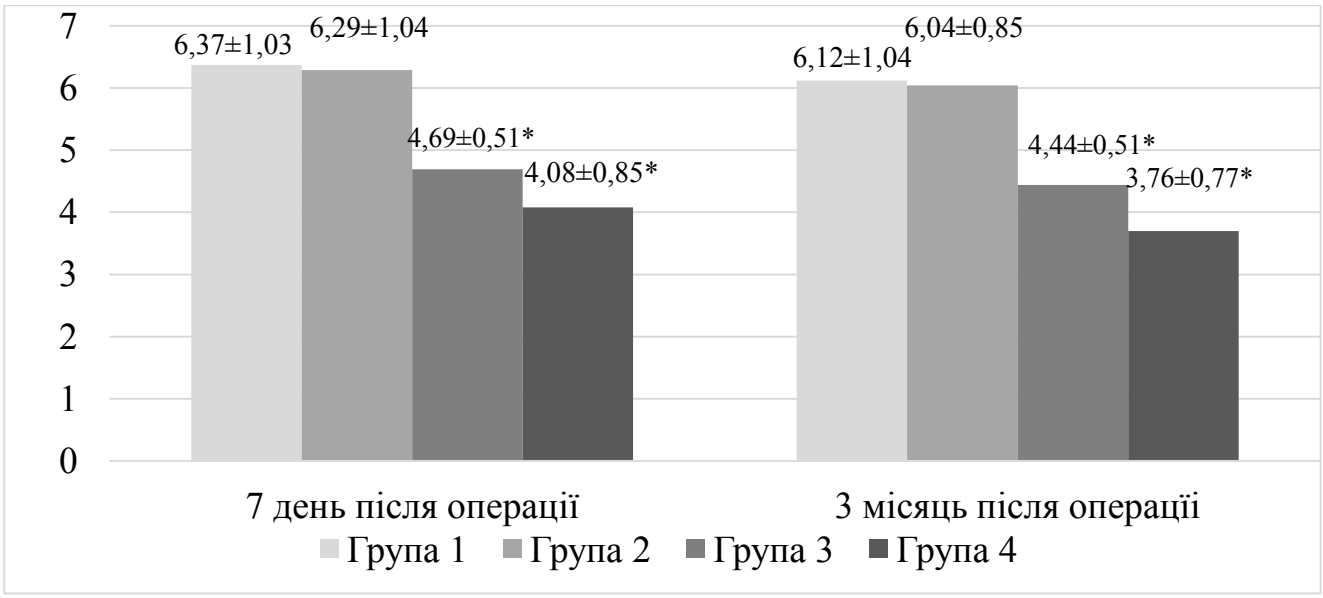

Рис. 3.14. Відмінності змін показника фактору інтерференції за тестом Струпа у групах 1-4 на різних етапах спостереження (M±σ).

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); 2. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з показником групи 1.

Таким чином, за результатами тесту Струпа можна стверджувати, що більш виражені зміни пізнавального контролю реєструвалися у пацієнтів групи 1 і 2, у них ригідність пізнавального контролю спостерігалась навіть через 3 місяці після оперативного втручання. На відміну від пацієнтів груп 1 і 2, у післяопераційному періоді результати пацієнтів групи 3 і 4 відновилися до доопераційного рівня ($p<0,001$; Kruskal-Wallis ANOVA тест).

3.2. Аналіз частоти виникнення когнітивної дисфункції у пацієнтів із різними варіантами періопераційної профілактики ПОКД

Для визначення частоти виникнення когнітивної дисфункції використовували аналітичний критерій, який передбачав процентну зміну у порівнянні з доопераційним рівнем в певній кількості нейропсихологічних тестів, а саме будь-яку зміну в негативний бік загальної кількості балів по тесту на 10% і

більше в двох та більше тестах. Також виділили пацієнтів, у яких погіршилися результати більше ніж 2-х і більше ніж 3-х тестів. Результати кількісного аналізу представлені на рисунках 3.15 і 3.16.

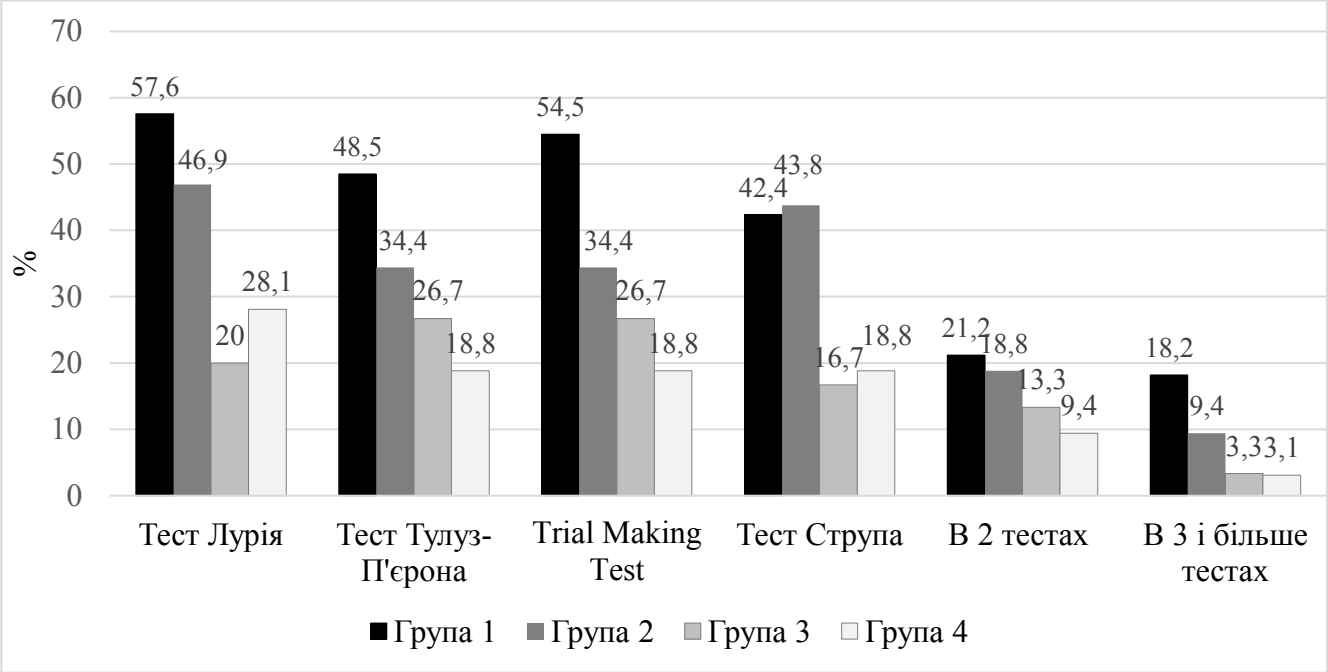

Рис. 3.15. Порівняльна оцінка частоти погіршення результатів тестування у динаміці на 7 добу після операції.

Таким чином, як видно з рисунку 3.15, у групі 1, що не отримувала періопераційної профілактики ПОКД, погіршення короткострокової пам’яті за результатами тесту Лурія виявлено у 19 (57,6%) пацієнтів, уваги (за тестом Тулуз-П’єрона) – у 16 (48,5%), швидкості мислення та координації (за Trial Making Test) – у 18 (54,5%), когнітивного мислення (за тестом Струпа) – у 14 (42,4%). Порушення у 2-х нейропсихологічних тестах мали 7 (21,2%), 3-х і більше тестів – 6 (18,2%) пацієнтів групи 1. Отримані дані свідчать, що оперативне втручання в поєднанні з гіпотензивною загальною анестезією призводять до погіршення когнітивних функцій у ранньому післяопераційному періоді, як наслідок за умови відсутності періопераційної профілактики рання ПОКД розвинулася у 13 з 33 пацієнтів, що становило 39,4%. Як зазначалося вище, дана група використовувалася в якості контрольної під час порівняння ефектів у інших групах.

У процесі порівняння результатів нейропсихологічного тестування на 7-му добу після операції у пацієнтів із групи, що не отримувала періопераційної профілактики ПОКД (група 1), та групи, яка приймала етилметилгідроксипіридину сукцинат (група 2), спостерігалася тенденція до зменшення кількості пацієнтів із погіршення короткострокової пам'яті (за тестом Лурія), уваги (за тестом Тулуз-П'єрона), швидкості мислення та координації (за Trial Making Test). Тим не менш, порушення у 2-х і більше нейропсихологічних тестах на 7-му добу після операції мали 9 (28,1%) із 32 пацієнтів групи етилметилгідроксипіридину сукцинату, що достовірно не відрізнялося від аналогічного показника групи 1.

У групі, яка приймала холіну альфосцерат (група 3), через 7 днів після операції кількість пацієнтів із погіршення короткострокової пам'яті (за тестом Лурія) (СШ: 0,18; 95% ДІ:[0,06-0,57], p=0,002), уваги, швидкості мислення та координації (за Trial Making Test) (СШ: 0,30; 95% ДІ:[0,11-0,87], p=0,025) та когнітивного мислення (за тестом Струпа) (СШ: 0,27; 95% ДІ:[0,08-0,89], p=0,026) була достовірно меншою ніж у групі 1. Порушення у 2-х і більше нейропсихологічних тестах на 7-му добу після операції мали 5 (16,7%) із 30 пацієнтів групи холіну альфосцерат.

У групі холіну альфосцерат у комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (група 4) на 7-ий день після операції також була меншою кількість пацієнтів із погіршення короткострокової пам'яті (за тестом Лурія) (СШ: 0,29; 95% ДІ:[0,1-0,81], p=0,016), уваги (за тестом Тулуз-П'єрона) (СШ: 0,25; 95% ДІ:[0,08-0,75], p=0,016), швидкості мислення та координації (за Trial Making Test) (СШ: 0,19; 95% ДІ:[0,06-0,59], p=0,003) та когнітивного мислення (за тестом Струпа) (СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,1-0,96], p=0,039). Порушення у 2-х і більше нейропсихологічних тестах на 7-му добу після операції мали 4 (12,5%) із 32 пацієнтів (див. рис. 3.15).

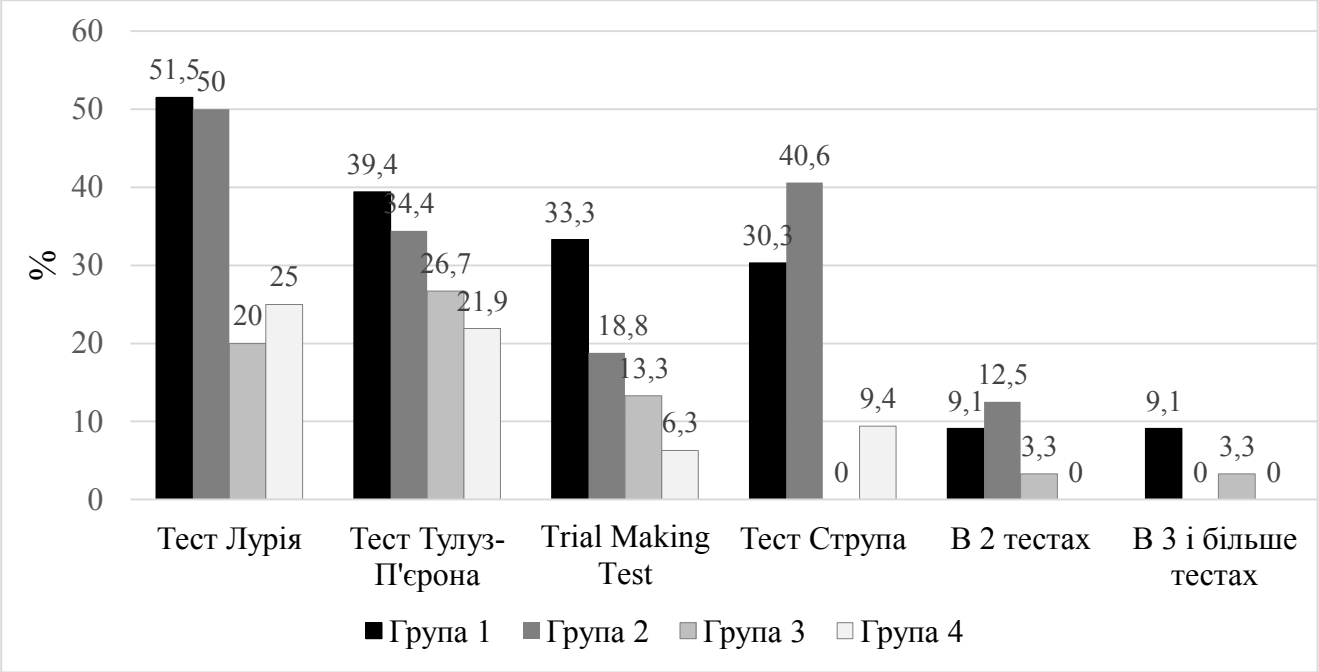

Рис. 3.16. Порівняльна оцінка частоти погіршення результатів тестування у динаміці через 3 місяці після операції.

Як видно з рисунку 3.16, у групі 1, що не отримувала періопераційної профілактики ПОКД, погіршення короткострокової пам’яті зберігалося (за результатами тесту Лурія) у 17 (51,5%) пацієнтів, уваги (за тестом Тулуз-П’єрона) – у 13 (39,4%), швидкості мислення та координації (за Trial Making Test) – у 11 (33,3%), когнітивного мислення (за тестом Струпа) – у 10 (30,3%). Порушення у 2-х нейропсихологічних тестах мали 3 (9,1%), а 3-х і більше тестів – 2 (6,1%) пацієнти групи 1. Отримані дані свідчать, що в цій групі до 3 місяців після операції відбулося повне відновлення когнітивних функції у 27 (81,8%) з 33 пацієнтів, а у 6 (18,2%) мала місце пізня ПОКД.

У процесі порівняння через 3 місяці після операції результатів нейропсихологічного тестування у пацієнтів із групи 1 та групи етилметилгідроксипіридину сукцинат (група 2), достовірних відмінностей у частоті погіршення результатів цих тестів встановлено не було. Порушення у 2-х і більше нейропсихологічних тестах через 3 місяці після операції зберігалося у 4 (12,5%) з 32 пацієнтів групи етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Не дивлячись на достовірно меншу у групах 3 та 4 кількість хворих із погіршенням короткострокової пам'яті (за тестом Лурія) (СШ: 0,24; 95% ДІ:[0,08-0,72], p=0,009) і (СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,11-0,9, p=0,028) відповідно, уваги, швидкості мислення та координації (за Trial Making Test) (СШ: 0,30; 95% ДІ:[0,11-0,87], p=0,025) та (СШ: 0,13; 95% ДІ:[0,03-0,66], p=0,006), когнітивного мислення (за тестом Струпа) (p=0,001) і (СШ: 0,24; 95% ДІ:[0,06-0,97], p=0,035), достовірної різниці в частоті пізньої ПОКД у порівнянні з групою 1 виявлено не було. Через 3 місяці після операції порушення 2-х і більше когнітивних функцій зареєстровано у 2 (6,7%) із 30 пацієнтів групи холіну альфосцерату та у 2 (6,3%) з 32 хворих групи холіну альфосцерат/етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Результати порівняльного аналізу (рис. 3.17 і 3.18) продемонстрували, що на кількість пацієнтів, у яких реєстрували ранню (на 7-му добу після операції) ПОКД була достовірно меншою у групі холіну альфосцерату (група 3) (16,7% проти 39,4% в групі 1; СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,09-0,99], p=0,046) та у групі холіну альфосцерату/ етилметилгідроксипіридину сукцинату (12,5% проти 39,4% в групі 1; СШ: 0,22; 95% ДІ:[0,06-0,77], p=0,014) (рис. 3.17). Достовірних відмінностей у частоті розвитку пізньої (через 3 місяці після операції) ПОКД не встановлено (рис. 3.18).

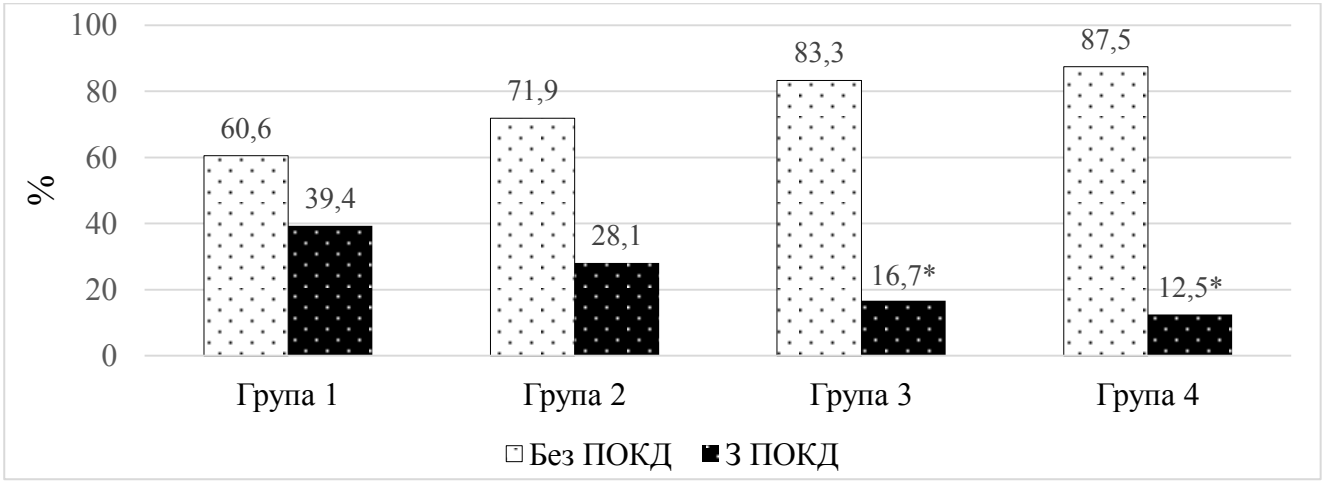

Рис. 3.17. Порівняльна оцінка частоти розвитку ранньої (через 7 днів після операції) післяопераційної когнітивної дисфункції.

Примітка: * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) у порівнянні з показником групи 1.

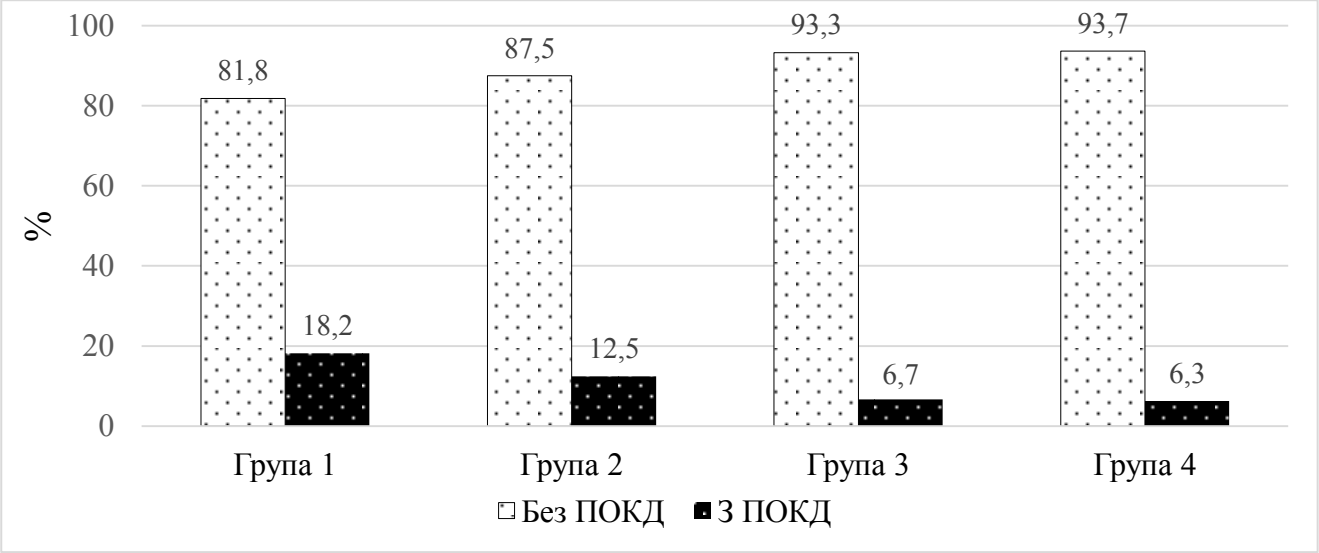

Рис. 3.18. Порівняльна оцінка частоти розвитку пізньої (через 3 місяці після операції) післяопераційної когнітивної дисфункції.

Резюме

Підводячи підсумок використання різних варіантів профілактики ПОКД у отоларингологічних хворих, яким проведено оперативне втручання в умовах гіпотензивної загальної анестезії, та базуючись на отриманих результатах, а саме результатах клінічних досліджень та достовірно кращих результатах нейропсихологічного тестування (методики заучування 10 слів за А.Р. Лурія, тесту Тулуз-П'єрона, тесту на встановлення цифр та літер Trial making test Part A and B, методики словесно-кольорової інтерференції Струпа), можна зробити висновки:

1) за відсутності профілактичної церебропротекції частота виникнення когнітивної дисфункції у отоларингологічних пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в умовах загальної анестезії та керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії, на 7-й день після оперативного втручання склала 39,4%, у 18,2% ПОКД зберігалася протягом 3 місяців після операції;

2) періопераційне застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату та/або холіну альфосцерату є методом, який дозволяє зменшити частоту виникнення післяоперативної когнітивної дисфункції у ранньому післяопераційному періоді. Частота виникнення ранньої ПОКД у пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат або етилметилгідроксипіридину сукцинату в комбінації з холін

альфосцератом становила відповідно 16,7% і 12,5%, що було достовірно кращим показником у порівнянні з пацієнтами контрольної групи з частотою ранньої ПОКД 39,4% (СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,09-0,99]) та (СШ: 0,22; 95% ДІ:[0,06-0,77], p=0,014).

3) Не встановлено достовірного впливу періопераційної профілактичної медикації на частоту пізньої ПОКД через 3 місяці після операції.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [10, 11, 274, 275, 276, 277].

РОЗДІЛ 4
ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІСЛЯ ОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ З КЕРОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Важливими біохімічними механізмами пошкодження клітин за умов ішемічно-гіпоксичних змін в головному мозку, є надмірне накопичення в тканинах активних реакційноздатних форм кисню – оксидативний стрес [13], ексайтотоксічность, запалення і імунна патологія, секвестрация молекул, ін. Цитотоксична дія кисневих радикалів опосередковується через активацію перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів та ДНК, порушення редокс-залежних процесів, індукцію апоптозу, запалення та ін. [209, 271]. У випадках застосування керованої гіпотензії під час проведення загальної анестезії ці зміни являються важливою ланкою патогенезу різного роду порушень і не виключено, що можуть відігравати роль пускового механізму в розвитку ПОКД [9, 13-15, 17], адже оксидативний стрес і, зокрема, перекисне окислення ліпідів провокує окисне пошкодження нейронів, що приводить до їх загибелі і супроводжується продукцією високореактивних біомолекул, котрі мають нейротоксичні властивості [12].

Актуальність оксидативного стресу для головного мозку полягає в тому, що він є надзвичайно вразливий для вільних радикалів: це пояснюється тим, що мозок споживає до 50% вдихуваного кисню, з 10 млрд мітохондрій, які перебувають в тканинах нашого організму, половина припадає на головний мозок, для нього характерно тотальне домінування аеробного механізму енергопродукції, мозок багатий поліненасиченими жирними кислотами, тому виникає потужна активація перекисного окислення у відповідь на будь-яке ушкодження [5]. Це пояснює той факт, що приблизно у третини пацієнтів, яким проводилась загальна анестезія з використанням керованої гіпотонії, відмічаються когнітивні порушення у вигляді зниження пам’яті, важкості концентрації уваги, швидкої втомлюваності.

Наразі не вивчена роль оксидативного стресу в розвитку ПОКД у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої

гіпотензії та можливості корекції цього стану. Тому, метою розділу було оцінити стан антиоксидантної системи (за активністю в крові супероксиддисмутази та рівнем протеїнових сульфгідрильних SH груп), активність вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (за вмістом в крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів) у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії й на тлі різних видів профілактики ПОКД.

В даному розділі нами проведено порівняння аналізованих показників оксидативного стресу, маркерів запалення та постішемічних уражень головного мозку в доопераційному періоді у отоларингологічних хворих (n=127) з аналогічними показниками 30 практично здорових добровольців (група порівняння).

4.1. Характеристика показників оксидативного стресу, маркерів запалення та постішемічних уражень головного мозку в доопераційному періоді у отоларингологічних хворих

Передусім ми оцінили стан ферментної антиоксидантної системи визначали шляхом оцінки активності супероксиддисмутази у сироватці крові. З'ясувалось, що у здорових осіб у групі порівняння середнє значення швидкості знешкодження супероксидного аніон-радикалу до гідроген пероксиду за участі супероксиддисмутази становило 44,84±4,58 ум.од. / мг протеїну (медіана – 46,05 ум.од. / мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P_{25}-P_{75} знаходиться у діапазоні 41,48-48,65 ум.од. / мг протеїну). У отоларингологічних хворих реєструвалося достовірне зменшення активності цього ферменту на 35,6% ($p<0,001$), ніж у здорових осіб групи порівняння (28,81±8,34 ум.од. / мг протеїну; медіана активності становила 28,88 ум.од. / мг протеїну, а P_{25}-P_{75} – 23,7-34,4 ум.од. / мг протеїну). Вірогідних відмінностей між вихідною активністю супероксиддисмутази в досліджуваних групах хворих виявлено не було ($p=0,045$; критерій Круаскела-Уолліса) (рис. 4.1).

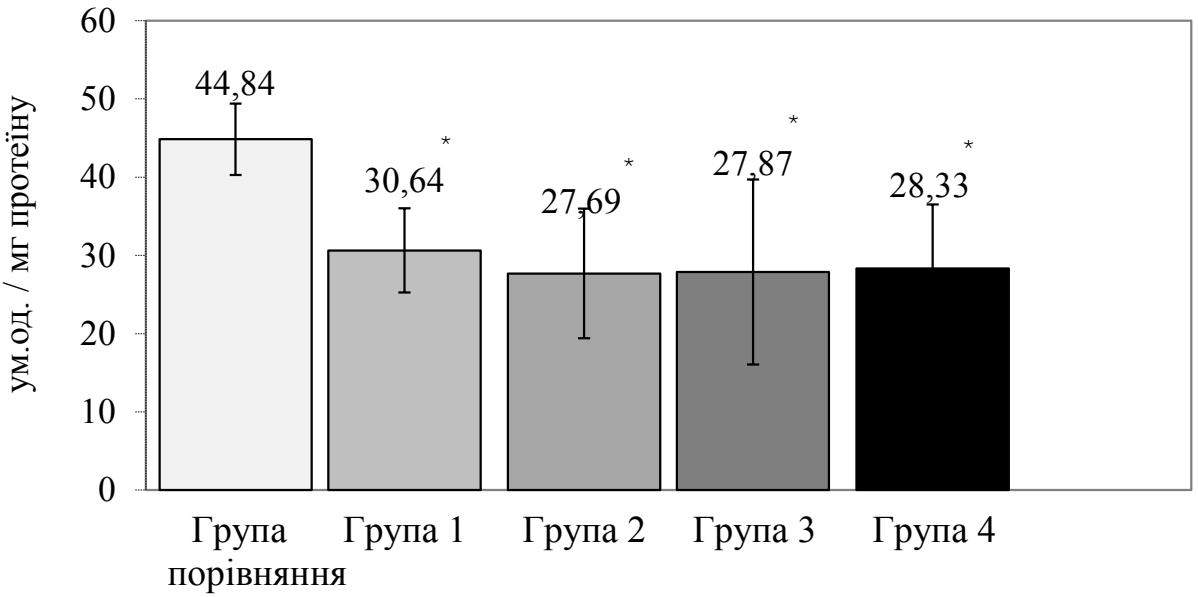

Рис. 4.1. Активність супероксиддисмутази у сироватці крові здорових добровольців групи порівняння та отоларингологічних хворих груп 1-4 (M±σ).

Примітка. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у групі порівняння.

Активність вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації відповідно дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в крові (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вміст первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації у сироватці крові здорових добровольців групи порівняння та отоларингологічних хворих груп 1-4 (M±σ).

Групи	n	Дієнові кон'югати, мкмоль/л	Малоновий діальдегід, мкмоль / л
1	2	3	4
Група порівняння	30	1,82±0,26	3,35±0,62
Група 1 (контроль)	33	5,3±0,4*	7,63±0,8*
Група 2	32	5,04±0,73*	7,9±0,93*

1	2	3	4
Група 3	30	5,41±0,88*	7,4±1,32*
Група 4	32	5,57±1,06*	7,22±1,02*

Примітка. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показників у групі порівняння.

З'ясували, що рівень дієнових кон'югатів у сироватці крові здорових добровольців групи порівняння становив у середньому 1,82±0,26 мкмоль/л (медіана – 1,87 мкмоль/л, P_{25}-P_{75} – 1,63-2,04 мкмоль/л). Захворювання ЛОР органів супроводжувалися різним ступенем наростання вмісту первинних продуктів пероксидації ліпідів, тому середній рівень дієнових кон'югатів у сироватці крові досліджуваних хворих коливався в межах 3,6-7,4 мкмоль/л, в середньому – 5,33±0,82 мкмоль/л (медіана – 5,38 мкмоль/л, P_{25}-P_{75} – 4,83-5,8 мкмоль/л).

Вміст вторинних продуктів ліпопероксидації у групі порівняння складав в середньому 3,35±0,62 мкмоль /л (медіана – 3,42 мкмоль/л, P_{25}-P_{75} – 2,98-3,74 мкмоль/л). Захворювання ЛОР органів зумовлювали зміни рівня малонового діальдегіду, які аналогічні для дієнових кон'югатів. Зростання вмісту малонового діальдегіду в середньому до 7,54±1,05 мкмоль /л (медіана – 7,53 мкмоль/л, P_{25}-P_{75} – 6,98-8,4 мкмоль/л), що перевищувало середній показник групи порівняння в 2,3 рази ($p<0,001$).

Вірогідних відмінностей між середніми значеннями концентрацій дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в сироватці крові в досліджуваних групах отоларнингологічних хворих виявлено не було ($p=0,656$ та $p=0,204$ відповідно; критерій Круаскела-Уолліса).

Активність процесів окисної модифікації протеїнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протеїнів у сироватці крові (рис. 4.2).

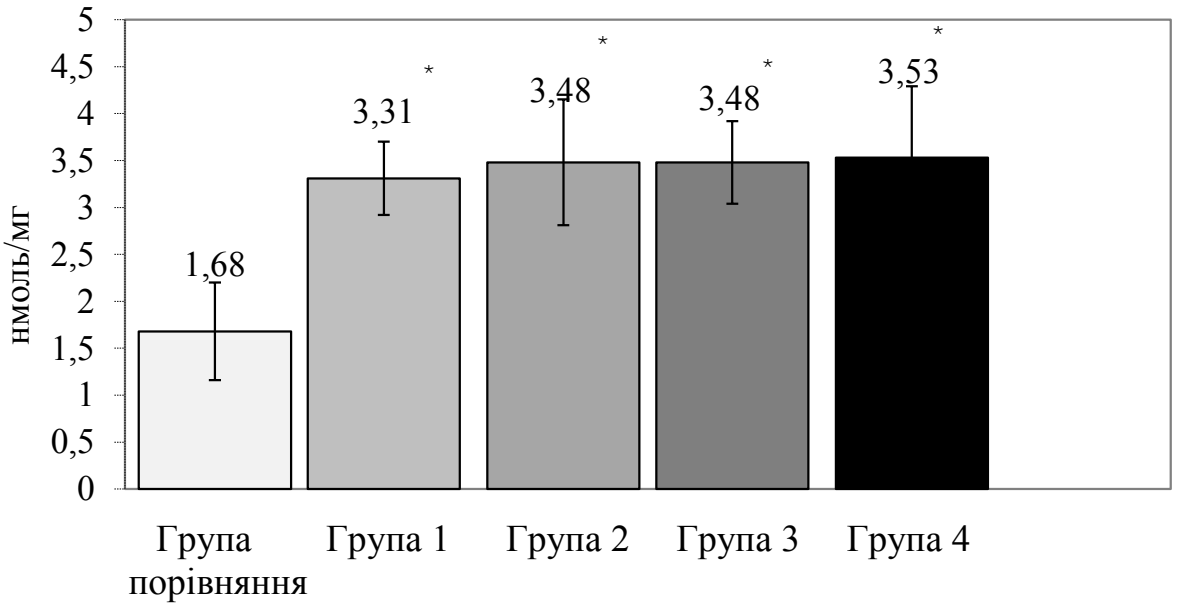

Рис. 4.2. Вміст карбонільних груп протеїнів у сироватці крові здорових добровольців групи порівняння та отоларингологічних хворих груп 1-4 (M±σ).

Примітка. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у групі порівняння.

З'ясували, що у здорових пацієнтів вмісту продуктів пероксидації протеїнів становив в середньому 1,68±0,52 нмоль/мг (медіана – 1,73 нмоль/мг, інтерквартильний інтервал P_{25}-P_{75} знаходився у діапазоні 1,09-2,07 нмоль/мг). За умов отоларингологічних захворювань реєструвалося зростання активності окисної модифікації протеїнів в середньому до 3,45±0,58 нмоль/мг (медіана – 3,38 нмоль/мг, P_{25}-P_{75} – 3,0-3,68 нмоль/мг), що було в 2 рази більше, ніж у групі порівняння ($p<0,001$). Середні рівні карбонільних груп протеїнів у сироватці крові хворих у досліджуваних групах достовірно не відрізнялися ($p=0,15$; критерій Круаскела-Уолліса).

Також ми оцінили редокс-статус протеїнів на основі визначення вмісту SH-груп у сироватці крові (рис. 4.3).

* * * *

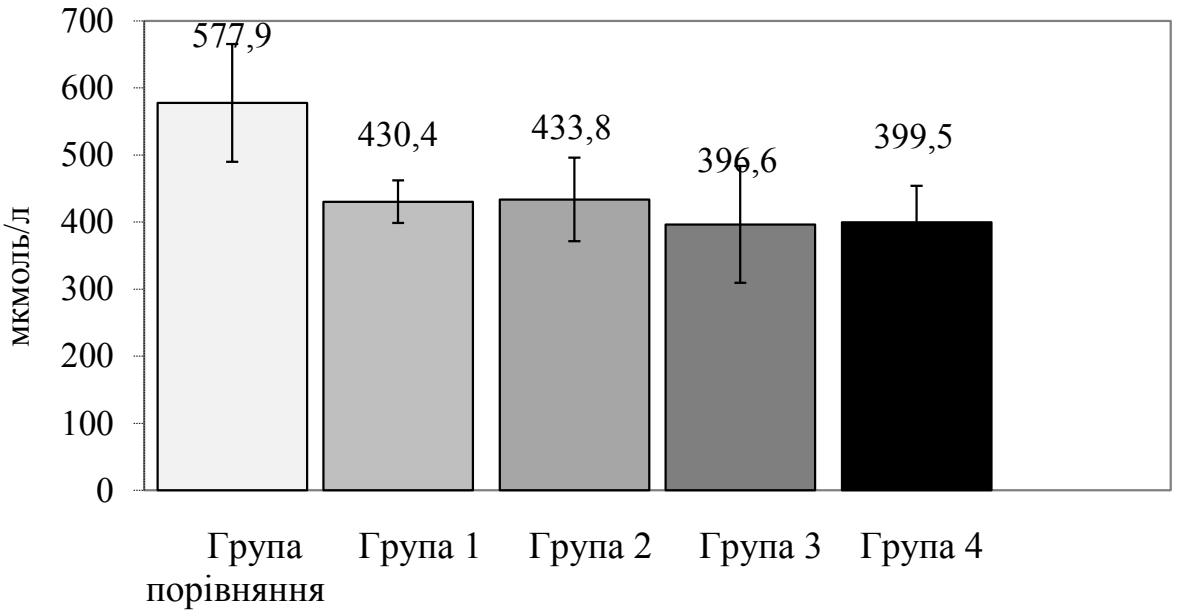

Рис. 4.3. Вміст сульфгідрильних груп протеїнів у сироватці крові здорових добровольців групи порівняння та отоларингологічних хворих груп 1-4 (M±σ).

Примітка. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у групі порівняння.

Виявили, що у контрольній групі вміст сульфгідрильних груп становив в середньому 577,9±87,8 мкмоль / л (медіана – 562,0 мкмоль / л, P_{25}-P_{75} – 501,0-674,3 мкмоль / л. При отоларингологічних захворюваннях виявлено дефіцит SH-груп, рівень сульфгідрильних груп у крові хворих становив в середньому 415,5±62,9 мкмоль / л (медіана – 416,0 мкмоль / л, P_{25}-P_{75} – 386,0-452,0 мкмоль / л), що було на 28,1% менше, ніж у групі порівняння ($p<0,001$). Середні рівні сульфгідрильних груп у сироватці крові у досліджуваних групах хворих достовірно не відрізнялися ($p=0,045$; критерій Круаскела-Уолліса).

Далі ми оцінили концентрацію прозапального ІЛ-18 та нейронспецифічної енолази в сироватці крові, котра відноситься до внутрішньоклітинних ферментів нервової системи та є маркером пошкодження нервової системи, в т.ч. синдрому ПОКД (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст інтерлейкіну-18 та нейронспецифічної енолази в сироватці крові здорових добровольців групи порівняння та отоларингологічних хворих груп 1-4 (M±σ).

Групи	n	Інтерлейкін-18, пг/мл	Нейронспецифічна енолаза, мкг/л
Група порівняння	30	16,35±6,91	4,99±2,12
Група 1 (контроль)	33	18,05±6,96	5,68±1,57
Група 2	32	17,2±6,21	5,45±0,99
Група 3	30	16,38±7,4	6,26±4,93
Група 4	32	17,09±7,62	7,14±4,17

Примітка. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показників у групі порівняння.

На основі персентильного аналізу показано, що у здорових добровольців медіана вмісту ІЛ-18 становила 16,08 пг/мл, а інтерквартильний інтервал P_{25}-P_{75} знаходився у діапазоні 14,06-23,29 пг/мл (в середньому – 16,35±6,91 пг/мл). Рівень ІЛ-18 у отоларингологічних хворих статистично вірогідно не відрізнявся від такого показника в групі порівняння – 17,2±7,03 пг/мл (медіана –15,7 пг/мл, P_{25}-P_{75} – 13,0-20,0 пг/мл ($p>0,05$). Між групами хворих статистично достовірних відмінностей рівня цього інтерлейкіну не реєстрували ($p=0,336$; критерій Круаскела-Уолліса).

Дослідження вмісту маркеру постішемічних уражень головного мозку – нейронспецифічної енолази також не виявило статистично значущих відмінностей її рівня між групою порівняння та досліджуваними групами отоларингологічних хворих ($p=0,190$; критерій Круаскела-Уолліса).

Таким чином, проведені дослідження показали, що в доопераційному періоді у отоларингологічних пацієнтів, різною мірою спостерігається підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, порушення редокс-статусу протеїнів, зниження антиоксидантного захисту, що, ймовірно, асоціюється з наявністю активного запального процесу в ЛОР органах та цитокінового

дисбалансу, порівнюючи з здоровими добровольцями. Натомість рівні прозапального ІЛ-18 та нейронспецифічної енолази в сироватці крові достовірно не відрізняються від аналогічних показників здорових осіб. Відсутність статистично достовірних відмінностей аналізованих показників між групами хворих дозволяє стверджувати про порівняність сформованих груп на момент включення в дослідження.

4.2. Аналіз впливу клініко-демографічних і лабораторних показників на ризик розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції

Вивчення патофізіології ПОКД є метою багатьох досліджень протягом останніх десятиліть. Результати численних досліджень вказують на багатофакторність механізму її розвитку, що включає в себе хірургічні, анестезіологічні та особистністні фактори пацієнта. Існують публікації щодо значимості різних періопераційних предикторів церебральних порушень, на підставі яких можуть бути розроблені стратегії профілактики і ранньої корекції ПОКД в кардіохірургії. Натомість подібних досліджень в популяції отоларингологічних пацієнтів не проводились, хоча в оперативній отоларингології широко застосовується метод керованої артеріальної гіпотензії, котра сама по собі може спричинювати ішемічно-гіпоксичні зміни в головному мозку. Останні включають декілька механізмів: ураження клітин, викликане вільними радикалами, оксидативний стрес, ексайтотоксічность, запалення і імунна патологія, секвестрація молекул, ін. Ці зміни, ймовірно, являються важливою ланкою патогенезу різного роду порушень, в тому числі, ймовірно, й ПОКД [11, 13-15,17]. В зв’язку з цим ми поставили завдання виявити та проаналізувати фактори ризику розвитку ранньої та пізньої ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії, оцінити їх інформативність як предикторів розвитку ПОКД у отоларингологічних хворих. Окрім демографічних даних, спектру основної та супутньої патології, загальноклінічних і лабораторних даних, проаналізували періопераційні показники стану антиоксидантної системи та активності вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів, показники

нейронспецифічних і запальних маркерів у крові пацієнтів, у яких розвинулася ПОКД і без неї.

Першим етапом був виконаний аналіз і виявлення загальних предикторів всіх розвинувшихся ПОКД – ранніх і пізніх. Для цього було проаналізовано дані 33 пацієнтів із групи 1 (контроль), у яких профілактика ПОКД не проводилась. Ці пацієнти були розділені на дві групи – «з ПОКД» (n=13) і «без ПОКД» (n=20).

Наступним етапом послідовно були виявлені фактори ризику окремо для ранньої та пізньої ПОКД. До ранньої ПОКД віднесли зниження показників нейропсихологічного тестування на ≥10% від вихідного рівня на 7 день після операції (інтерквартильний інтервал P_5-P_{95} знаходиться в діапазоні 3-11 днів), а до пізньої ПОКД – через 3 місяці після оперативного втручання.

Порівняльна характеристика демографічних даних хворих обох аналізованих груп представлена в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Демографічні та анамнестичні дані пацієнтів (M±σ).

Показник	Без ПОКД (n=20)	З ПОКД (n=13)	*p*
Вік (M±σ) – роки	28,95±9,65	51,54±10,0	**<0,001**
Стать – n (%) Чоловіча Жіноча	 13 (65%) 7 (35%)	 6 (46,2%) 7 (53,8%)	 1,0 0,284
Вага (M±σ) – кг	76,75±11,27	73,54±13,34	0,462
Зріст (M±σ) – см	163,1±8,83	164,54±6,8	0,395
ІМТ (M±σ) – кг/м^2	26,73±4,14	27,15±4,64	0,378
Рівень освіти – (M±σ) – роки	14,6±2,98	13,25±2,46	**0,025**
Тютюнопаління – n (%)	7 (35%)	4 (30,8%)	0,801
Друга операція – n (%)	3 (15%)	7 (53,8%)	**0,018**

Як видно з таблиці 4.3, отоларингологічні хворі з ПОКД були достовірно старше пацієнтів без ПОКД (p<0,001), нижчий рівень освіти (p=0,025), також у цій

групі було достовірно більше пацієнтів із оперативними втручаннями під загальним знеболенням в анамнезі (53,8% проти 15%; СШ: 6,6; 95% ДІ: [1,28-34,14], p=0,018).

Додатково проаналізовано розподіл хворих за віковими категоріям (рис. 4.4) та рівнем освіти (рис. 4.5).

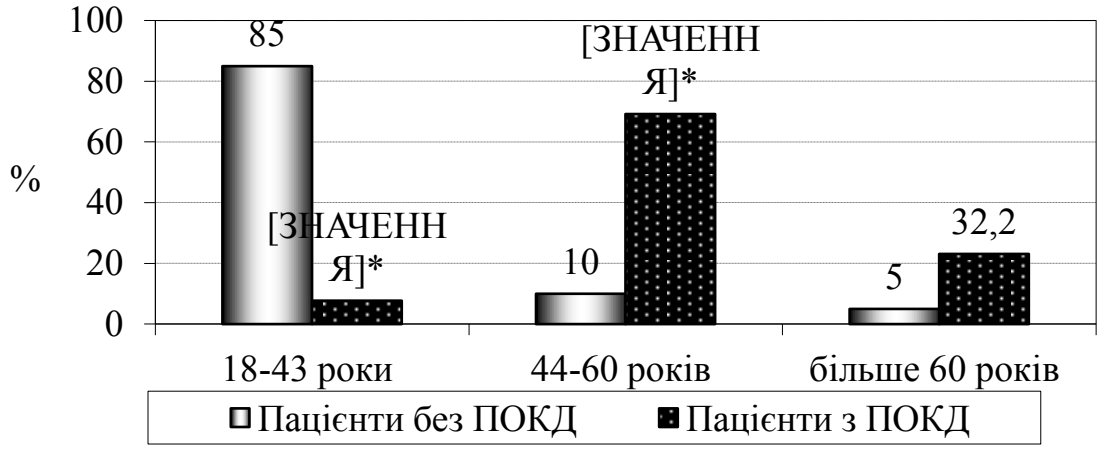

Рис. 4.4. Розподіл хворих за віковими категоріями в групах пацієнтів із ПОКД (n=13) та без ПОКД (n=20).

Примітка. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі порівняння.

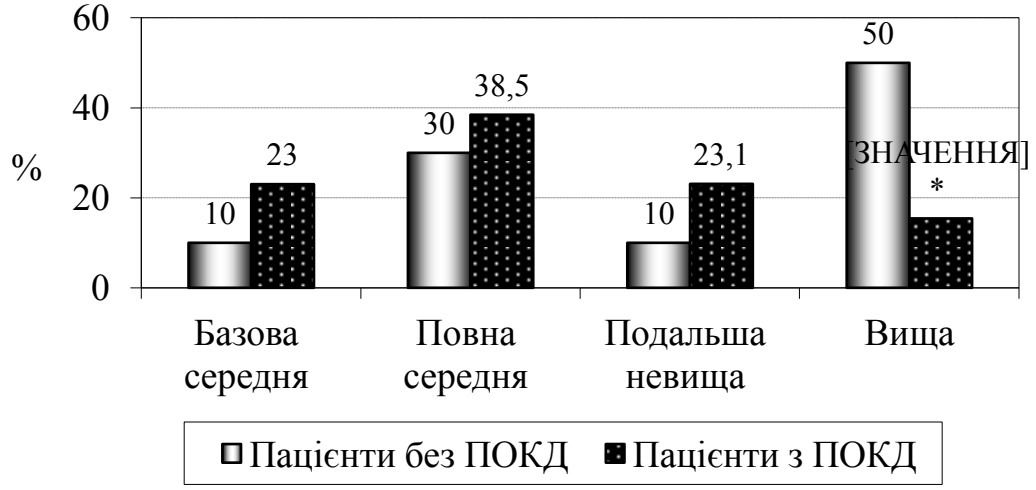

Рис. 4.5. Розподіл хворих за рівнем освіти в групах пацієнтів із ПОКД (n=13) та без ПОКД (n=20).

Примітка. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі порівняння.

Проаналізовані три вікові категорії, створені на основі рекомендацій ВООЗ: 18-43 роки (молодий вік), 44-60 років (зрілій вік), більше 60 років (літній вік). В групі хворих без ПОКД переважали пацієнти віком від 18 до 43 років (85% проти

7,7% в групі пацієнтів із ПОКД). Натомість серед хворих із ПОКД було достовірно більше від 44 років і старше (p<0,001). Також проведено аналіз чотирьох рівнів освіти, виділених на основі Міжнародної стандартної класифікації освіти (МСКО 2011): базова середня освіта; повна середня освіта; подальша невища освіта; вища освіта, що включає вищу освіту короткого циклу; бакалаврат, магістратуру, докторантуру чи їх еквівалентів. Встановлено, що серед пацієнтів із ПОКД було достовірно менше осіб із вищою освітою (15,4% проти 50% серед пацієнтів без ПОКД; СШ: 0,18; ДІ: [0,03-0,98], p=0,043).

При подальшому аналізі вивчили спектр основної патології, що стала причиною отоларингологічного оперативного втручання (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Спектр основної патології у пацієнтів із ПОКД та без неї.

Показник	Без ПОКД (n=20)	З ПОКД (n=13)	*p*
	n (%)	n (%)	
Викривлення носової перетинки	8 (40%)	1 (7,7%)	**0,041**
Хронічний поліпозний пансинусит	2 (10%)	2 (15,4%)	0,643
Хронічний епітимпаніт	1 (5%)	4 (30,8%)	0,232
Гострий гнійний середній отит, ускладнений мастоїдитом	1 (5%)	0	0,413
Гострий пан/гемисинусит	3 (15%)	1 (7,7%)	0,12
Хронічний мезотимпаніт	0	2 (15,4%)	0,07
Хронічний декомпенсований тонзиліт	2 (10%)	1 (7,7%)	0,313
Стороннє тіло приносової пазухи	1 (5%)	0	0,413
Інше	2 (10%)	2 (15,4%)	0,643

Виявили, що у пацієнтів із ПОКД частка хворих, прооперованих із приводу викривлення носової перетинки була достовірно нижчою (7,7% проти 40% у групі без ПОКД; СШ: 0,125; ДІ: [0,01-0,97], p=0,041) (див. табл. 4.4).

У всіх пацієнтів додатково проаналізували наявність супутньої (коморбідної) патології (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Спектр супутньої патології у пацієнтів із ПОКД та без неї.

Показник	Без ПОКД (n=20)	З ПОКД (n=13)	*p*
	n (%)	n (%)	
Артеріальна гіпертензія	3 (15%)	3 (23,1%)	0,557
Ішемічна хвороба серця	2 (10%)	3 (23,1%)	0,306
Порушення обміну вуглеводів	2 (10%)	1 (7,7%)	0,822
Патологія дихальної системи	2 (10%)	1 (7,7%)	0,822
Анемія	6 (30%)	2 (15,4%)	0,338
Гіпотіреоз	2 (10%)	0	0,239
Виразкова хвороба шлунку	1 (5%)	0	0,413
Хронічна венозна недостатність	5 (25%)	1 (7,7%)	0,208

Як видно з таблиці 4.5, частота таких зафіксованих у діагнозі захворювань як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, діагностовані порушення обміну вуглеводів, що включали цукровий діабет 1 та 2 типів і порушення толерантності до вуглеводів (в стадії компенсації), патологія дихальної системи, що включала в себе захворювання з порушенням бронхіальної прохідності, в тому числі ХОЗЛ (в стадії компенсації), анемія, гіпотіреоз, виразкова хвороба шлунку та хронічна венозна недостатність в групах не відрізнялася.

Досліджувались основі клінічні характеристики інтраопераційного періоду, такі як операційно-анестезіологічний ризик, тип та тривалість операції, тривалість анестезії, тривалість та ступінь керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії, глибини анестезії (за результатами BIS-моніторингу), тощо (табл. 4.6). Враховуючи розподіл аналізованих груп за основною патологією, відповідно у пацієнтів із ПОКД частота виконання септопластики, конхотомії / вазотомії була достовірно нижчою (p=0,036). В групі пацієнтів із ПОКД були достовірно більшими тривалість операції (p=0,019), анестезії (p=0,011) та керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії (p=0,013). Натомість розподіл хворих за ступенем операційно-анестезіологічного ризику та ступенем контрольованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії значущо не відрізнявся між аналізованими групами. Частота випадків із глибоким

пригніченням свідомості за методом BIS була значуще меншою в групі хворих із ПОКД (СШ: 0,19; 95% ДІ: [0,04-0,87], p=0,027), що обумовило значущі відмінності між середніми значеннями BIS-індексу в аналізованих групах (p=0,040) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Клінічні характеристики оперативного втручання у пацієнтів із ПОКД та без неї.

Показник	Без ПОКД (n=20)	З ПОКД (n=13)	*p*
	n (%)	n (%)	
1	2	3	4
Операційно-анестезіологічний ризик за ASA – n (%)			
II	16 (80%)	8 (61,5%)	0,245
III	4 (20%)	5 (38,5%)	
Тип оперативного втручання – n (%)			
Септопластика, конхотомія / вазотомія	8 (40%)	1 (7,7%)	**0,041**
Ендоскопічна полісинусотомія	5 (25%)	3 (23,1%)	0,899
Загальнопорожнинна операція на вусі	1 (5%)	4 (30,8%)	0,044
Антромастоїдотомія	1 (5%)	0	0,414
Тимпанопластика	0	2 (15,4%)	0,070
Тонзилектомія	2 (10%)	1 (7,7%)	0,822
Інше	3 (15%)	2 (15,4%)	0,976
Тривалість операції (M±σ) – хв	76,75±17,41	98,46±33,06	**0,019**
Тривалість анестезії (M±σ) – хв	81,75±17,42	103,46±33,06	**0,011**
Тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії (M±σ) – хв	70,75±17,42	92,46±33,06	**0,013**
Ступінь керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії – n (%):			
М'яка ($CAT_{ср}$ / CAT0 > 75%)	3 (15%)	2 (15,4%)	1,0
Помірна ($CAT_{ср}$ / CAT0 ≤ 75%)	8 (40%)	5 (38,5%)	1,0
Тяжка ($CAT_{ср}$ / CAT0 ≤ 65%)	9 (45%)	6 (46,2%)	0,99

1	2	3	4
BIS-індекс	48,54±7,87	50,05±8,98	**0,040**
50-60	6 (30%)	9 (69,2%)	1,0
40-50	14 (70%)	4 (30,8%)	**0,027**
Ліжко-день (M±σ) – доба	1,8±1,51	1,77±1,36	0,953
Післяопераційні інфекції – n (%)	2 (10%)	0	**0,239**

Примітка. САТ0 – середній артеріальний тиск у доопераційному періоді; $САТ_{ср}$ – середнє значення середнього артеріального тиску під час оперативного втручання.

Порівняння даних лабораторних методів дослідження хворих на до- та післяопераційних етапах наведено в таблицях 4.7 і 4.8. Виявили відмінності в показниках ІЛ-18 (p=0,025), достовірно більш високі в групі з ПОКД при тенденції до більшої концентрації малонового діальдегіду в цій же групі (p=0,046). Інших суттєвих відмінностей на доопераційному етапі не виявлено (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняння результатів лабораторних досліджень у пацієнтів із ПОКД та без неї на доопераційному етапі.

Показник	Без ПОКД (n=20)	З ПОКД (n=13)	*p*
	(M±σ)	(M±σ)	
Гемоглобін – г/л	124,8±26,79	125,7±20,38	0,912
Глюкоза – ммоль/л	5,34±1,56	4,9±3,02	0,59
Лактат – ммоль/л	0,96±0,21	1,03±0,06	0,284
Дієнові кон'югати – мкмоль/л	5,28±0,42	5,33±0,38	0,746
Малоновий діальдегід – мкмоль/л	7,39±0,79	7,99±0,68	**0,046**
Карбонільні групи протеїнів – нмоль/мг протеїну	3,28±0,4	3,36±0,38	0,603
SH-групи протеїнів – мкмоль/л	430,9±35,7	429,69±25,66	0,917
Супероксиддисмутаза – ум.од. / мг протеїну	29,77±4,9	31,97±6,01	0,258
Нейронспецифічна енолаза – мкг/л	5,79±1,58	5,52±1,59	0,631
Інтерлейкін-18 – пг/мл	17,66±6,76	19,97±7,48	**0,025**

Також у групах високо достовірно відрізнялися рівні малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, супероксиддисмутази, нейронспецифічної енолази та

ІЛ-18 у післяопераційному періоді, з більшими значеннями в групі з ПОКД (p<0,05) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Порівняння результатів лабораторних досліджень у пацієнтів із ПОКД та без неї на післяопераційному етапі.

Показник	Без ПОКД (n=20)	З ПОКД (n=13)	*p*
	(M±σ)	(M±σ)	
Гемоглобін – г/л	119,2±17,38	121,3±12,59	0,495
Глюкоза – ммоль/л	5,59±1,67	6,47±1,59	0,139
Лактат – ммоль/л	1,99±0,2	2,01±0,12	0,710
Дієнові кон'югати – мкмоль/л	5,5±0,64	5,93±0,52	0,050
Малоновий діальдегід – мкмоль/л	7,65±0,96	8,48±0,51	**0,008**
Карбонільні групи протеїнів – нмоль/мг протеїну	3,58±0,63	4,18±0,51	**0,008**
SH-групи протеїнів – мкмоль/л	404,6±52,86	389,3±15,68	0,319
Супероксиддисмутаза – ум.од. / мг протеїну	27,05±4,15	25,46±2,2	**0,025**
Нейронспецифічна енолаза – мкг/л	5,79±1,53	12,16±2,69	**<0,001**
Інтерлейкін-18 – пг/мл	38,92±3,18	60,14±18,28	**0,001**

Додатково проаналізовані динаміка змін вищевказаних показників в групах (табл. 4.9, 4.10). У групі пацієнтів без ПОКД у післяопераційному періоді спостерігалось збільшення концентрації лактату крові в 2 рази (з 0,96±0,21 ммоль/л до 1,99±0,2 ммоль/л; p<0,001) та ІЛ-18 в 2,2 рази (з 17,66±6,76 пг/мл до 38,92±3,18 пг/мл; p<0,001) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Дослідження динаміки даних лабораторних досліджень у групі пацієнтів без ПОКД (n=20)

Показник	До операції (M±σ)	Після операції (M±σ)	*p*
Гемоглобін – г/л	124,8±26,79	119,2±17,38	0,638
Глюкоза – ммоль/л	5,34±1,56	5,59±1,67	0,528
Лактат – ммоль/л	0,96±0,21	1,99±0,2	**<0,001**
Дієнові кон'югати – мкмоль/л	5,28±0,42	5,5±0,64	0,085
Малоновий діальдегід – мкмоль/л	7,39±0,79	7,65±0,96	0,085
Карбонільні групи протеїнів – нмоль/мг протеїну	3,28±0,4	3,58±0,63	**0,014**
SH-групи протеїнів – мкмоль/л	430,9±35,7	404,6±52,86	**0,001**
Супероксиддисмутаза – ум.од. / мг протеїну	29,77±4,9	27,05±4,15	0,087
Нейронспецифічна енолаза – мкг/л	5,79±1,58	5,76±1,53	0,94
Інтерлейкін-18 – пг/мл	17,66±6,76	38,92±3,18	**<0,001**

Серед хворих групи з ПОКД спостерігались аналогічні зміни. Відбувались достовірні зміни в середніх значеннях концентрації лактату в крові (збільшення в 2 рази; $p<0,001$) та ІЛ-18 (збільшення в 3 рази; $p<0,001$). Ті ж самі тенденції, що й ІЛ-18, мають і зміни рівнів нейронспецифічної енолази, котра є маркером пошкодження нервової тканини. За наявності ПОКД рівень нейронспецифічної енолази в крові був у 2,2 рази вищим (в середньому 12,16±2,69 мкг/л) в порівнянні показником до операції (5,52±1,59 мкг/л; $p<0,001$). Окрім цього, в післяопераційному періоді у групі пацієнтів із ПОКД мала місце статистично значуща активація генерації вільних радикалів та активних форм кисню, про що свідчить достовірне збільшення рівнів карбонільних груп протеїнів на 19,6% ($p<0,001$), дієнових кон'югатів на 10,1% ($p=0,004$), а також універсального маркеру перекисного окислення ліпідів –

малонового діальдегіду на 5,8% в порівнянні з вихідними показниками до операції (p=0,04). Виявлені зміни свідчать про прооксидантний дисбаланс, спричинений, ймовірно, застосуванням керованої інтраопераційної гіпотензії. Крім того, спостерігалося статистично достовірне зменшення активності супероксиддисмутази на 20,4% (p=0,004) та рівня SH-груп протеїнів на 9,4% (p<0,001), що свідчить про паралельне процесам інтенсифікації генерації активних форм кисню зниження активності антиоксидантної системи із розвитком проантиоксидантного дисбалансу (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Дослідження динаміки даних лабораторних досліджень у групі пацієнтів з ПОКД (n=13).

Показник	До операції	Після операції	*p*
	(M±σ)	(M±σ)	
Гемоглобін – г/л	125,7±20,38	121,3±12,59	0,705
Глюкоза – ммоль/л	4,9±3,02	6,47±1,59	0,091
Лактат – ммоль/л	1,03±0,06	2,01±0,12	**<0,001**
Дієнові кон'югати – мкмоль/л	5,33±0,38	5,93±0,52	**0,004**
Малоновий діальдегід – мкмоль/л	7,99±0,68	8,48±0,51	**0,04**
Карбонільні групи протеїнів – нмоль/мг протеїну	3,36±0,38	4,18±0,51	**0,001**
SH-групи протеїнів – мкмоль/л	429,69±25,66	389,3±15,68	**<0,001**
Супероксиддисмутаза – ум.од. / мг протеїну	31,97±6,01	25,46±2,2	**0,004**
Нейронспецифічна енолаза – мкг/л	5,52±1,59	12,16±2,69	**<0,001**
Інтерлейкін-18 – пг/мл	19,97±7,48	60,14±18,28	**<0,001**

Порівняльний аналіз результатів нейропсихологічного тестування до і після операції виявили відсутність достовірних відмінностей у вихідних даних тестування (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Порівняльна характеристика показників оцінки когнітивного статусу пацієнтів з ПОКД та без неї на різних етапах спостереження.

Показник	Без ПОКД (n=20) (M±σ)	З ПОКД (n=13) (M±σ)	*p*
1	2	3	4
Тест Лурія			
до операції	7,6±0,99	7,32±0,76	0,180
7 доба після операції	7,0±0,65*	6,08±0,86*	**0,003**
3 місяці після операції	7,45±1,19	5,92±1,19*	**0,001**
Тест Тулуз-П'єрона:			
– швидкість виконання			
до операції	62,7±7,23	62,23±11,09	0,884
7 доба після операції	54,5±14,17*	52,3±10,69*	0,638
3 місяці після операції	60,2±10,42	54,0±8,49*	**0,041**
– точність виконання			
до операції	0,96±0,03	0,95±0,03	0,326
7 доба після операції	0,92±0,03*	0,87±0,09*	**0,016**
3 місяці після операції	0,91±0,02*	0,9±0,06*	0,391
Темп психічної діяльності, концентрація уваги (ТМТ-А) – бали			
до операції	28,8±3,19	31,17±5,7	0,573
7 доба після операції	31,5±4,62	35,92±5,29*	**0,016**
3 місяці після операції	29,0±3,31	33,14±5,89	0,046

1	2	3	4
Переключення активної уваги (ТМТ-В)			
– бали			
до операції	69,05±26,76	75,08±16,42	0,072
7 доба після операції	72,85±27,49*	96,69±16,89*	**0,009**
3 місяці після операції	69,25±27,1	96,08±15,22*	**0,003**
Тест Струпа:			
– показник фактора інтерференції			
до операції – сек	8,1±0,48	8,06±0,42	0,461
7 доба після операції – сек	11,05±1,19*	14,53±1,31*	**<0,001**
3 місяці після операції – сек	9,0±1,28	13,67±1,2*	**<0,001**
– кількість помилок			
до операції	3,7±0,57	3,62±0,77	0,719
7 доба після операції	3,65±0,67	4,69±0,75*	**<0,001**
3 місяці після операції	3,68±0,86	4,05±0,75*	**0,019**
Шкала тривоги Спілбергера-Ханіна:			
– реактивна			
до операції – бали	46,2±12,97	44,38±7,56	0,652
7 доба після операції – бали	33,3±12,99*	28,0±5,64*	0,177
3 місяці після операції – бали	32,3±12,69*	31,23±9,62*	0,798
– особистісна тривожність			
до операції – бали	44,8±5,78	42,62±7,23	0,344
7 доба після операції – бали	45,5±11,33	33,77±8,14*	**0,003**
3 місяці після операції – бали	45,25±11,42	35,92±15,61*	**0,008**
Шкала депресії Бека			
до операції – бали	11,4±9,32	9,62±3,99	0,521
7 доба після операції – бали	11,05±9,12	9,31±4,15	0,524
3 місяці після операції – бали	9,15±4,08	9,31±2,56	0,902

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з результатом тесту до операції $p<0,01$.

При дослідженні стану короткотривалої слухо-мовної пам’яті до операції хворі обох груп в середньому запамятовували 7-8 слів. На 7 добу після проведеного оперативного втучання дане число в групі пацієнтів із ПОКД знизилось (p=0,005), і не виявило тендеції до поліпшення результатів тестування через 3 місяці після операції, досягнення доопераційного рівня в цій групі не відбулося. Слід відмітити наявність статистичної значущості відмінностей між групою без ПОКД та групою з ПОКД на 7 добу (відповідно: 7,0±0,65 проти 6,08±0,86; p=0,003) та на 3 місяць після операції (7,45±1,19 проти 5,92±1,19; p=0,001) (див. табл. 4.11).

До операції достовірної різниці в результатах тесту Тулуз-П'єрона між групами виявлено не було (p>0,05). Показники уваги, що наведені в таблиці 4.11, були співставні з показниками пам’яті та змінювалися односпрямовано. Натомість на 7 добу після операції спостерігалося зменшення швидкості виконання цього тесту в обох групах – в групі хворих із ПОКД на 15,91% та в групі без ПОКД на 13,1% від вихідних показників швидкості виконання тесту (p<0,001). Через 3 місяці після операції в групі хворих із ПОКД зберігалося зниження швидкості виконання тесту, що склало 13,2% від вихідного показника (p=0,013). В групі пацієнтів без ПОКД, навпаки, показники тесту Тулуз-П’єрона повернулися до вихідних. В групі пацієнтів із ПОКД середня швидкість виконання тесту виявилася більш низькою, ніж у пацієнтів без ПОКД, та склала на 7-му добу після операції 52,3±10,69 проти 54,5±14,17 знаків (p=0,638), на 3 місяць після операції – 54,0±8,49 проти 60,2±10,42 знаків відповідно (p=0,041).

Таким чином, пацієнти із ПОКД через 3 місяці після операції виконували тестові завдання достовірно повільніше, ніж хворі без ПОКД. Що стосується точності виконання тесту Тулуз-П’єрона, то вона виявилася практично однаковою в аналізованих групах у доопераційному періоді. На 7-му добу після операції пацієнти з ПОКД виконували цей тест з середньою точністю відповідно 0,87±0,09 правильно оброблених знаків у відношенні до загальної кількості оброблених знаків, що було достовірно менше, ніж у пацієнтів без ПОКД – 0,92±0,03 (p=0,0016), тоді як через 3 місяці після операції цей показник достовірно між аналізованими групами не відрізнявся.

Порівняння середніх значень показників зорово-моторної координації за Trial Making Test (TMT) на доопераційному етапі не виявило значущих відмінностей середніх значень оцінок першої та другої частин цього тесту. Середня тривалість проходження TMT-A, що характеризує швидкість когнітивної переробки інформації, до операції склала в середньому 28,8±3,19 сек у групі без ПОКД та 31,17±5,7 сек у групі з ПОКД ($p>0,05$).

Показник швидкості когнітивної переробки інформації у групі без ПОКД не змінювався в межах доопераційних значень на всіх етапах спостереження, в той час, як у пацієнтів групи пацієнтів із ПОКД спостерігалося збільшення середнього значення цього показника в порівнянні з доопераційним значенням на 15,2% через 7 днів після операції та на 6,3% через 3 місяці після проведеного втручання, що свідчило про значне погіршення цього показника. Як видно з таблиці 4.11, пацієнти без ПОКД через 7 днів та 3 місяці після операції продемонстрували тенденцію до достовірно ліпших результатів TMT-A ($p=0,016$ та $p=0,046$ відповідно).

Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі другої частини тесту – TMT-B – з послідовним почерговим об’єднанням цифр та літер, за допомогою чого досліджуються пізнавальні процеси (гнучкість мислення, робоча пам’ять, контроль уваги та гальмування). Середня тривалість проходження TMT-B у наших пацієнтів до операції склала в середньому 69,05±26,76 сек у групі без ПОКД та 75,08±16,42 сек у групі з ПОКД ($p=0,072$).

На 7-му добу після оперативного втручання у пацієнтів із ПОКД відмічене зростання часу затраченого на проходження тесту на 28,7%, а через 3 місяці після оперативного втручання пацієнтам із ПОКД знадобилось в середньому на 27% більше часу на обєднання цифр та літер. Середні значення часу проходження TMT-B у післяопераційному періоді достовірно відрізнялися між групами порівняння ($p<0,01$) (див. табл. 4.11).

Як видно з таблиці 4.11, на доопераційному етапі збільшення тривалості часу реакції на стимул за даними тесту Струпа (показник фактора інтерференції) становило в середньому 8,1±0,48 сек у хворих без ПОКД та 8,06±0,42 сек у групі з

ПОКД (p=0,461). Співставною між групами у доопераційному періоді була й кількість помилок у виконання цього тесту (p>0,05).

Показник фактора інтерференції через 7 діб після оперативного втручання складав у середньому 14,53±1,31 сек, а через 3 місяці після операції 13,67±1,2 сек у порівнянні з доопераційним показником, тобто спостерігався ригідний когнітивний пізнавальний контроль, що є свідченням трудності (затримки) переходу від вербальних функцій до сенсорно-перцептивних. Цей час у групі хворих без ПОКД достовірно не змінився лище в ранньому післяопераційному періоді. Проте, кількість помилок при проходженні тесту в групі пацієнтів із ПОКД достовірна зросла на 7 добу та через 3 місяці після оперативного втручання (p=0,007 та p=0,023), тоді як кількість помилок у групі хворих без ПОКД не змінювалася в межах доопераційних значень.

Встановлено, що пацієнти без ПОКД витрачали достовірно менше часу на виконання тесту та здійснювали менше помилок на усіх етапах дослідження у порівнянні з пацієнтами, у яких розвинулась ПОКД (p<0,05).

За допомогою опитувальника Спілбергерга-Ханіна було виявлено, що досліджувані пацієнти обох груп є помірно-тривожними, оскільки середні рівні їх ситуативної (реактивної) тривожності, в цілому по групі перевищували нормальні значення і складали відповідно 46,2±12,97 балів у пацієнтів без ПОКД та 46,2±12,97 балів у пацієнтів із ПОКД (відповідають середньому рівню вираженості тривожної симптоматики, згідно з класифікацією автора методики STAI). Це можна пояснити погіршенням самовідчуття пацієнтів, фактом госпіталізації та процесом адаптації до неї, а також очікуванням оперативного втручання. Рівень особистісної тривожності також відповідав середньому рівню вираженості – відповідно 44,8±5,78 та 42,62±7,23 балів.

При оцінці реактивної тривожності її середній рівень достовірно знижувався на 7-у добу після проведення оперативного втручання на 23,6% в групі пацієнтів без ПОКД та на 36,9% в групі хворих із ПОКД (p<0,001). Звертає увагу, що рівні реактивної тривожності достовірно не відрізнялися в групах порівняння, тоді як середній рівень особистісної тривоги через 7 днів після операції був достовірно

нижчим у пацієнтів групи ПОКД 33,77±8,14 проти 45,5±11,33 балів (p=0,003) у пацієнтів без ПОКД.

Повторну оцінку за шкалою Спілберга-Ханіна виконували через 3 місяці після операції. Її результати свідчили про відсутність між групами значущих відмінностей середніх значень показників ситуаційної тривожності. У пацієнтів групи без ПОКД встановлено збереження помірного рівня особистісної тривоги практично на вихідному рівні, тоді як середній рівень особистісної тривоги був достовірно нижчим у групі пацієнтів із ПОКД, як у порівнянні із вихідним показником (p<0,001), так і в порівнянні з показником групи пацієнтів без ПОКД (p=0,008). Дані літератури пояснюють зниження особистісної тривоги в післяопераційному періоді зростанням когнітивних розладів.

Аналізуючи середні значення результатів оцінки вираженості депресії можна стверджувати, що на доопераційному етапі у хворих обох груп результати тестування статистично не відрізнялися (p=0,521). При повторному проходженні тесту через 7 днів та 3 місяці після проведення операції статистично достовірних змін цього показника у хворих обох груп виявлено не було (p>0,05).

Таким чином, згідно з даними таблиці 4.11, результати батареї тестів для діагностики когнітивних порушень були достовірно нижчими при наявності у отоларингологічних пацієнтів ранньої (на 7-му добу після операції) ПОКД, ніж у пацієнтів без ПОКД (тест Лурія (p=0,003), тест Тулуз-П’єрона (p<0,05), ТМТ (p<0,01) або тесту Струпа (p<0,001) та при наявності пізньої (через 3 місяці після операції) ПОКД у порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів без ПОКД (тест Лурія (p=0,001), тест Тулуз-П’єрона (p<0,05), ТМТ (p<0,01) або тесту Струпа (p<0,001).

4.3. Мультиваріантний регресійний аналіз можливих предикторів розвитку ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції

Для проведення багатофакторного регресійного аналізу за допомогою аналізу ROC-кривих були визначені точки відсікання (Cut off) кількісних змінних (рис. 4.6-

4.8). Значення площі під кривою і обчислених точок відсікання для кожного з цих показників наведені у таблиці 4.12.

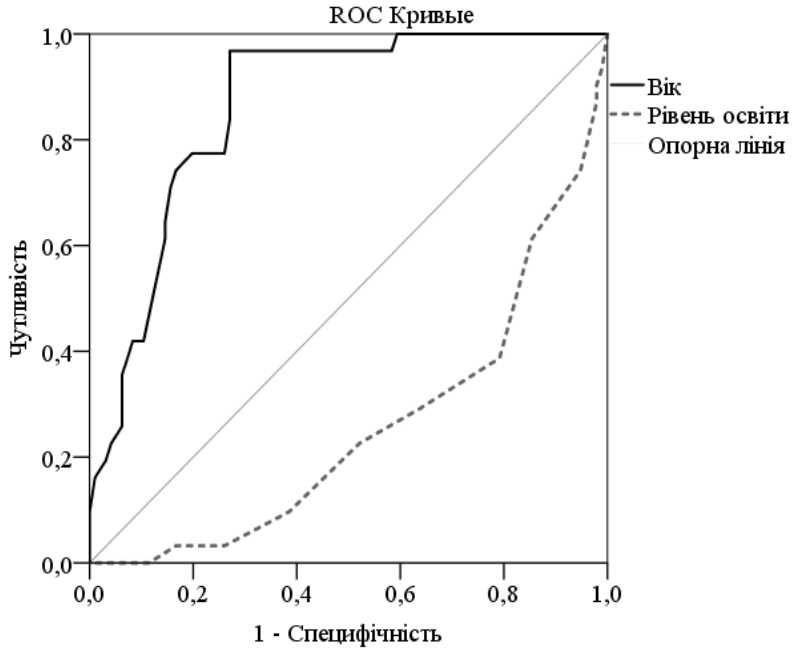

Рис. 4.6. Прогностична цінність впливу віку та рівня освіти на розвиток ранньої післяопераціної когнітивної дисфункції (ROC-криві).

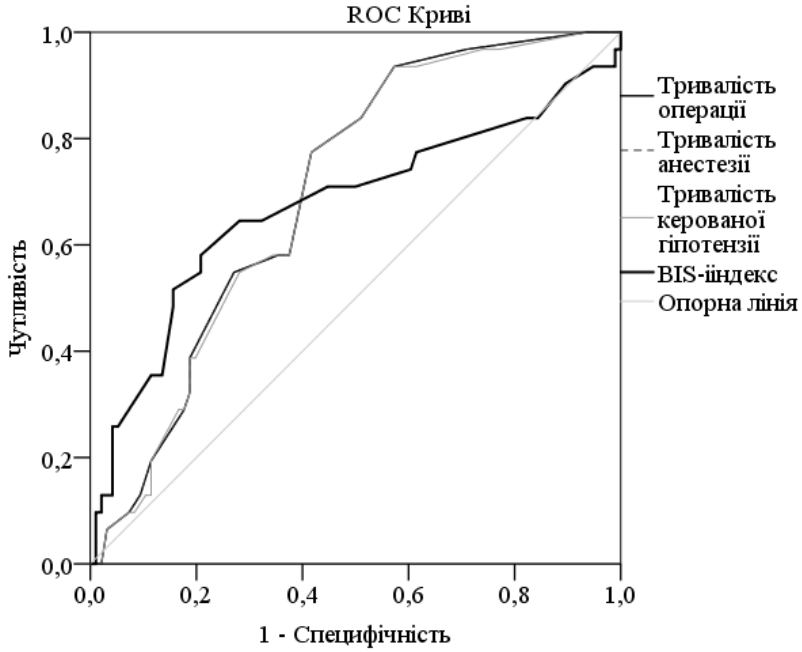

Рис. 4.7. Прогностична цінність впливу інтраопераціних показників на розвиток ранньої післяопераціної когнітивної дисфункції (ROC-криві).

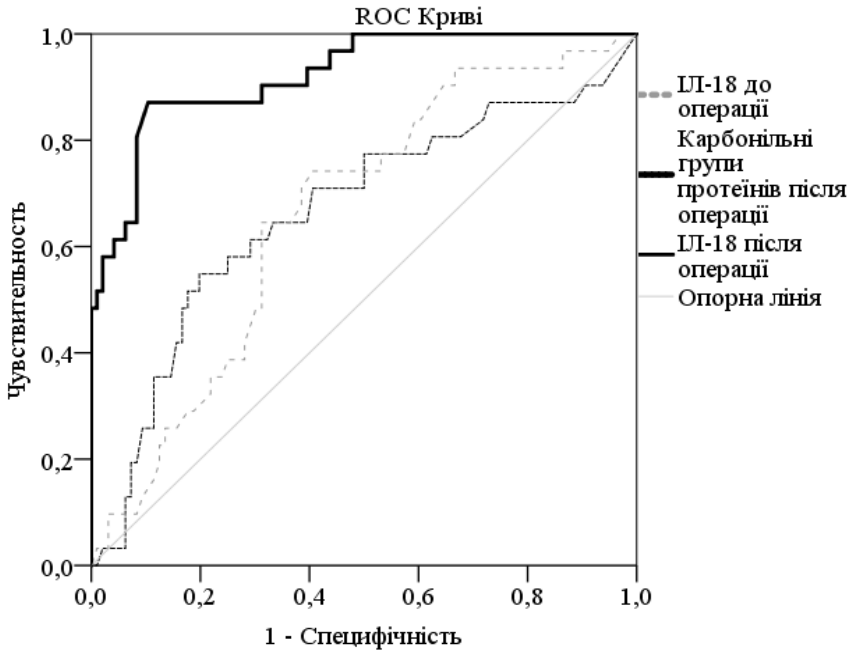

Рис. 4.8. Прогностична цінність впливу періопераційних рівнів у крові карбонільних груп протеїнів та ІЛ-18 на розвиток ранньої післяопераціної когнітивної дисфункції (ROC-криві).

Таблиця 4.12

Прогностичний вплив досліджуваних показників на розвиток ранньої післяопераціної когнітивної дисфункції (аналіз ROC-кривих).

Показники	Cut off	Площа під кривою	Стандартна похибка	*p*	95% ДІ
1	2	3	4	5	6
Вік, роки	≥55,5	0,865	0,033	<0,001	0,801-0,928
Рівень освіти, роки	≤13,5	0,256	0,050	<0,001	0,159-0,353
Тривалість операції, хв	≥92,5	0,702	0,048	0,001	0,608-0,796
Тривалість анестезії, хв	≥97,5	0,702	0,048	0,001	0,608-0,796
Тривалість керованої гіпотензії, хв	≥86,5	0,698	0,048	0,001	0,603-0,792

1	2	3	4	5	6
BIS-індекс	≥50,5	0,674	0,063	0,004	0,550-0,798
ІЛ-18 до операції, пг/мл	≥16,45	0,661	0,053	0,007	0,558-0,765
Карбонільні групи протеїнів після операції, нмоль/мг протеїну	≥3,11	0,665	0,060	0,006	0,546-0,783
ІЛ-18 після операції, пг/мл	≥41,95	0,923	0,027	<0,001	0,870-0,976

Ґрунтуючись на отриманих данних був проведений мультиваріантий регресійний аналіз, де в якості бінарної залежної змінної розглядали зміни показників 2-х і більше нейропсихологічних тестів на 10% і більше від вихідного рівня на 7-ий день після операції, а в якості незалежних змінних використовували в різних в комбінаціях наведені вище предиктори. Відбір незалежних змінних для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей параметрів в підгрупах з ранньою ПОКД (n=31) і без такої (n=96), а також вивчення характеру і сили взаємозв'язку між цими параметрами (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Звіт мультиваріантного регресійного аналізу асоціації деяких анамнестичних, клінічних і лабораторних факторів із розвитком ранньої ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії (n=127).

Фактор ризику	B	СП	W	df	p	СШ (95% ДІ)
Вік ≥ 55,5 років	1,843	0,701	6,917	1	0,009	6,31 (1,59-24,93)
Освіта вища *проти* середня/відсутність	1,387	0,544	6,499	1	0,011	4,0 (1,38-11,63)
Повторна операція	1,812	0,540	11,259	1	0,001	6,12 (2,12-17,6)
Тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хв.	0,017	0,009	3,982	1	0,046	1,02 (1,0-1,04)
BIS-індекс ≥ 50,5	1,159	0,550	4,433	1	0,035	3,19 (1,08-9,374

Таким чином, ми виявили істотний зв’язок між ранніми ПОКД та збільшенням віку ≥ 55,5 років, низьким рівнем освіти, наявністю оперативних втручань в

анамнезі, тривалістю керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хв, глибиною інтраопераційної препарат-індукованої депресії свідомості за BIS-індексом ≥ 50,5 (див. табл. 4.13). Не виявлено відмінностей (p>0,05) із наступними показниками: стать, індекс маси тіла, тютюнопаління, наявність коморбідної патології, оцінка операційно-анестезіологічного ризику за ASA, тривалість операції, анестезії, ступінь керованої інтраопераційної гіпотензії, періопераційні рівні гемоглобіну, глюкози, лактату, нейроспецифічної енолази в крові, періопераційні оцінки тривоги та депресії, доопераційні рівні в крові показників стану антиоксидантної систем та активності вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів.

4.4. Мультиваріантний регресійний аналіз можливих предикторів розвитку пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції

Завданням наступного етапу статистичного аналізу було виявити предиктори розвитку пізньої ПОКД, інцидентність якої після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії серед аналізованих хворих становила 14/127 (11,0%). Перед проведенням мультиваріантного регресійного аналізу можливих предикторів розвитку пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції визначили точки cut-off параметрів, які достовірно відрізнялися між групами пацієнтів із ПОКД та без ПОКД через 3 місяці після оперативного втручання із застосуванням ROC-аналізу. Отримані значення площі під кривою і обчислені точки відсікання наведені на рисунках 4.9-4.11 та в таблиці 4.14.

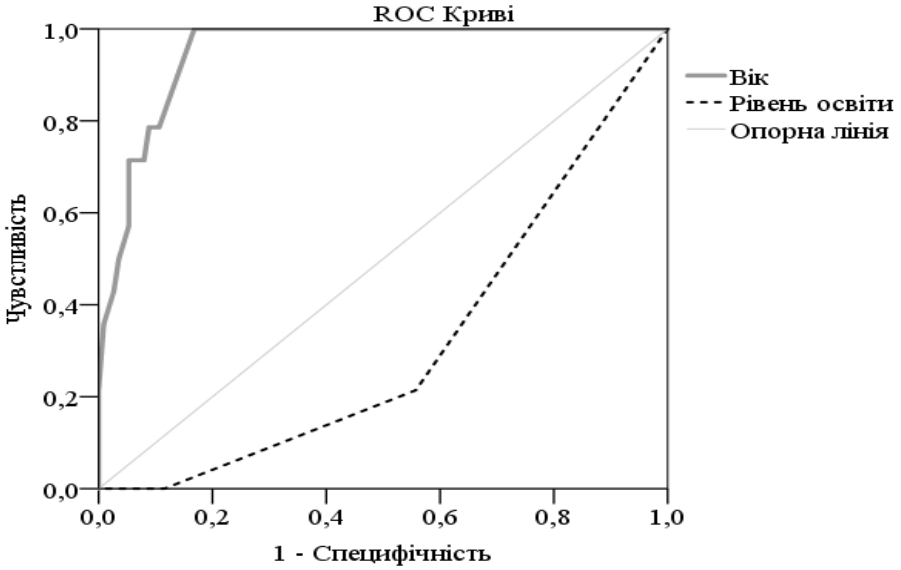

Рис. 4.9. Прогностична цінність впливу віку та рівня освіти на розвиток пізньої післяопераціної когнітивної дисфункції (ROC-криві).

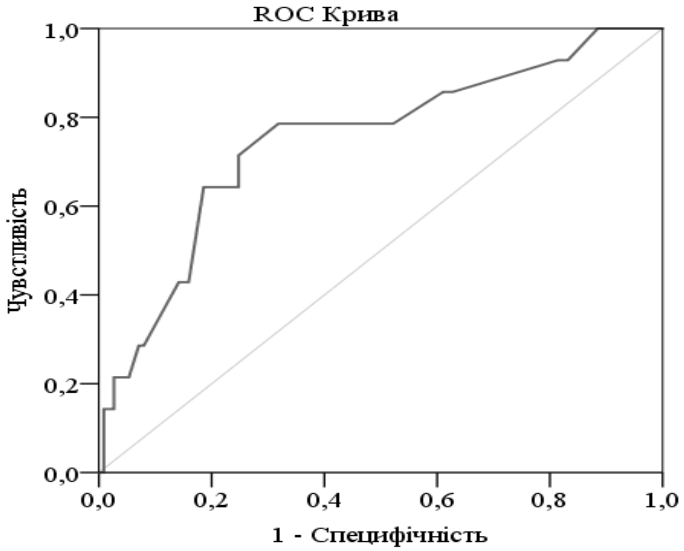

Рис. 4.10. Прогностична цінність впливу інтраопераціних значень BIS-індексу на розвиток пізньої післяопераціної когнітивної дисфункції (ROC-криві).

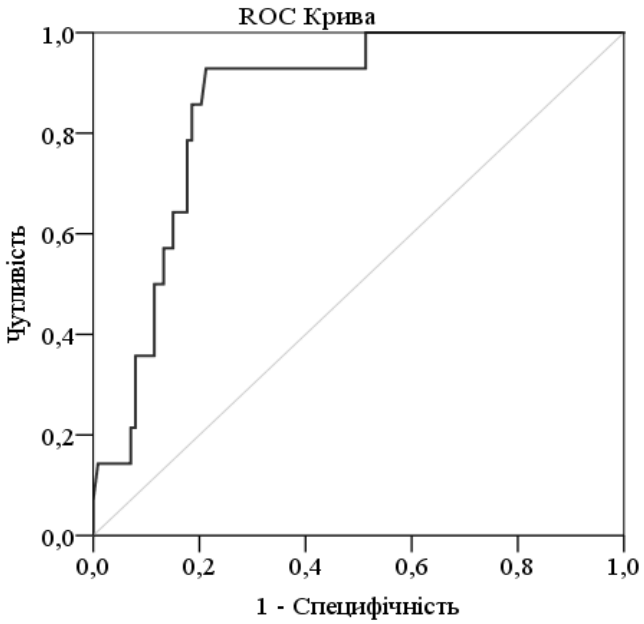

Рис. 4.11. Прогностична цінність впливу післяопераційних рівнів ІЛ-18 у крові на розвиток пізньої післяопераціної когнітивної дисфункції (ROC-криві).

Таблиця 4.14

Прогностичний вплив досліджуваних показників на розвиток пізньої післяопераціної когнітивної дисфункції (аналіз ROC-кривих).

Показники	Cut off	Площа під кривою	Стандартна похибка	*p*	95% ДІ
Вік, роки	≥55,5	0,950	0,020	<0,001	0,911-0,988
Рівень освіти, роки	≤13,5	0,336	0,075	0,046	0,190-0,482
BIS-індекс	≥50,5	0,748	0,073	0,002	0,604-0,892
ІЛ-18 після операції, пг/мл	≥43,35	0,857	0,040	0,001	0,777-0,936

Ґрунтуючись на отриманих данних був проведений мультиваріантий регресійний аналіз, де в якості бінарної залежної змінної розглядали зміни показників 2-х і більше нейропсихологічних тестів на 10% і більше від вихідного рівня через 3 місяці після оперативного втручання, а в якості незалежних змінних використовували в різних в комбінаціях наведені вище предиктори. Відбір незалежних змінних для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей для всіх аналізованих у дисертаційному

досліджені параметрів в підгрупах із пізньою ПОКД (n=14) і без такої (n=82), а також вивчення характеру та сили взаємозв'язку між цими параметрами (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Звіт мультиваріантного регресійного аналізу асоціації деяких клінічних і лабораторних факторів із розвитком пізньої ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії (n=127).

Фактор ризику	B	СП	W	df	p	СШ (95% ДІ)
Вік ≥ 55,5 років	3,531	0,953	13,718	1	**<0,001**	34,15 (5,27-221,2)
Освіта вища *проти* середня/відсутність	1,941	1,997	0,945	1	0,331	6,97 (0,139-348,8)
Повторна операція	1,323	0,932	2,016	1	0,156	3,76 (0,6-23,33)
BIS-індекс ≥ 50,5	1,278	1,062	1,449	1	0,229	3,59 (0,45-28,74)
ІЛ-18 після операції ≥43,35 пг/мл	2,802	0,976	3,407	1	**0,044**	6,06 (1,89-41,04)

Таким чином, встановлено істотний зв’язок тільки між пізніми ПОКД та збільшенням віку ≥ 55,5 років або рівнем прозапального ІЛ-18 ≥43,35 пг/мл у післяопераційному періоді (див. табл. 4.15). Не виявлено відмінностей (p>0,05) із наступними показниками: стать, рівень освіти, індекс маси тіла, тютюнопаління, наявність коморбідної патології, повторна операція, оцінка операційно-анестезіологічного ризику за ASA, тривалість операції, анестезії, ступінь та тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії, інтраопераційне значення BIS-індексу, періопераційні рівні гемоглобіну, глюкози, лактату, періопераційні оцінки тривоги та депресії, доопераційні рівні в крові показників стану антиоксидантної систем та активності вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів.

Резюме.

Встановлено, що в доопераційному періоді у отоларингологічних пацієнтів, різною мірою спостерігається підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, порушення редокс-статусу протеїнів, зниження антиоксидантного захисту. Операційний стрес та гіпотензивна загальна анестезія поглиблюють порушення в цій системі, що визначає важливу роль

вільнорадикальних форм кисню та продуктів перекисного окислення ліпідів у патогенезі розвитку ПОКД. Так, за наявності ПОКД виникає більш істотне зростанням рівнів продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів (на 9,7% та 14,4%, $p<0,01$) та зниження активності ензиму антиоксидантної ланки – супероксиддисмутази на 13,3% ($p<0,05$), якщо порівняти з пацієнтами без ПОКД, що визначає важливу роль вільнорадикальних форм кисню та продуктів перекисного окислення ліпідів у патогенезі розвитку ПОКД.

Підводячи підсумок аналізу факторів ризику розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих, яким проводилося оперативне втручання в умовах загальної анестезії з керованою артеріальною гіпотензією, та базуючись на отриманих результатах, а саме результатах мультиваріантного регресійного аналізу асоціації деяких анамнестичних, клініко-демографічних, лабораторних факторів із розвитком ПОКД, можна зробити наступні висновки:

1. Факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному періоді, інцидентність якої після отоларингологічних оперативних втручань за відсутності церебропротекції становить 39,4%, є вік пацієнтів ≥ 55,5 років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом ≥ 50,5.

2. ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії протягом 3 місяців і більше, незважаючи на проведення церебропротекції, зберігається у 11,0% пацієнтів.

3. Факторами ризику виникнення пізніх ПОКД є лише вік пацієнтів ≥ 55,5 років та рівень прозапального ІЛ-18 ≥43,35 пг/мл у післяопераційному періоді.

Результати, викладені в розділі, були представлені в публікаціях [6, 273, 278].

РОЗДІЛ 5
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПОСТІШЕМІЧНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ: РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльний аналіз показників оксидативного стресу у групі, що не отримувала профілактики ПОКД (група 1, контроль), наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

До- та післяопераційні показники оксидативного статусу в групі 1 (контролю) (M±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	5,3±0,4	5,67±0,63**	3,26
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	7,63±0,8	7,98±0,9**	2,66
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	3,31±0,39	3,82±0,65 e	3,81
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	430,4±31,69	398,6±42,54 e	4,17
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	30,64±5,38	26,43±3,56**	3,02

Примітки: ** – рівень значущості відмінностей показників до та після операції $p<0,01$; e – рівень значущості відмінностей показників до та після операції $p<0,001$.

Як видно з таблиці 5.1, при порівнянні кінцевих і початкових даних у групі 1 за допомогою тесту Wilkoxon для двох залежних вибірок доведено значущі відмінності щодо концентрації у сироватці крові дієнових кон'югатів ($|z|= 3,26$; $p=0,001$), малонового діальдегіду ($|z|= 2,66$; $p=0,008$), карбонільних груп протеїнів

(|z| = 3,81; p<0,001), SH-групи протеїнів (|z| = 4,17; p<0,001), активності супероксиддисмутази (|z| = 3,02; p=0,003).

Після операції виявили тенденцію до більшого рівня нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 в сироватці крові у пацієнтів даної групи – 8,3±3,76 мкг/л проти 5,68±1,57 мкг/л (|z| =3,22; p=0,001) та 47,28±15,57 пг/мл проти 18,05±6,96 пг/мл; (|z| =5,01; p<0,001) в порівнянні з відповідними показниками до операції (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

До- та післяопераційні рівні нейроспецифічної еналази та інтерлейкіну-18 в групі 1 (контролю, n=33) (M±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	5,68±1,57	8,3±3,76**	3,22
Інтерлейкін-18, пг/мл	18,05±6,96	47,28±15,57 e	5,01

Примітки: ** – рівень значущості відмінностей показників до та після операції p<0,01; e – рівень значущості відмінностей показників до та після операції p<0,001.

Аналіз активності вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів показав, що періопераційне застосування антиоксидантного препарату у групі 2 зменшувало рівень малонового діальдегіду в 2 рази та карбонільних груп протеїнів на 28,7%, порівнюючи з показником до лікування (відповідно: 4,1±1,54 проти 7,9±0,93 мкммоль/л до операції (p<0,001) та 2,48±1,41 проти 3,48±0,67 нмоль/мг до операції (p=0,001) та не спричинило достовірних змін концентрації дієнових кон'югатів та вмісту сульфгідрильних груп у сироватці крові (p>0,05) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

До- та післяопераційні показники оксидативного статусу в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату (група 2, n=32) (М±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	5,04±0,73	4,8±1,11	1,0
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	7,9±0,93	4,1±1,54 [e]	4,92
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	3,48±0,67	2,48±1,41 [**]	3,35
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	433,8±62,15	494,0±228,4	0,62
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	27,69±8,3	49,63±10,73 [e]	4,86

Примітки: [**] – рівень значущості відмінностей показників до та після операції $p<0,01$; [e] – рівень значущості відмінностей показників до та після операції $p<0,001$.

Як видно з таблиці 5.3, використання антиоксиданту збільшувало активність супероксиддисмутази в 1,8 рази ($p<0,001$) з 27,69±8,3 ум.од. / мг протеїну до операції до 49,63±10,73 ум.од. / мг протеїну після операції ($p<0,001$).

Зміни рівнів нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 в сироватці крові до та після операції у пацієнтів групи 2 були незначущими (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

До- та післяопераційні рівні нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 в групі етилметилгідроксипіридину сукцинату (група 2, n=32) (М±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	5,45±0,99	7,28±3,63 [#]	1,02
Інтерлейкін-18, пг/мл	17,2±6,21	23,66±19,53 [*]	1,46

У процесі порівняння кінцевих і початкових даних у пацієнтів із групи контролю, що не отримувала профілактику ПОКД (група 1), та групи, яка приймала антиоксидант етилметилгідроксипіридину сукцинат (група 2), отримано значущі відмінності в динаміці концентрацій дієвнових кон'югатів (p=0,031), малонового діальдегіду (p<0,001), карбонільних груп протеїнів (p<0,001), SH-групи протеїнів (p=0,028), ІЛ-18 (p<0,001) та активності супероксиддисмутази (p<0,001), тоді як зміни в концентрації нейронспецифічної енолази були незначущими (p>0,05) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Відмінності динаміки лабораторних даних між групами контролю та етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Показники	Група 1 (n=33)	Група 2 (n=32)	Значення
	M±μ різниці	M±μ різниці	t_{st}
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	0,38±0,6	-0,24±1,48*	2,21
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	0,36±0,69	-3,79±1,39 e	15,34
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	0,51±0,61	-1,01±1,69 e	4,83
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	-31,82±31,36	60,27±23,41*	-2,25
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	-4,21±6,81	21,95±11,88 e	-10,93
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	2,62±3,54	1,83±3,49	0,90
Інтерлейкін-18, пг/мл	29,23±16,96	6,47±20,99 e	4,82

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,01; e –рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,001.

У пацієнтів групи періопераційного застосування холіну альфосцерату (група 3) після операції виявлено зменшення рівнів продуктів пероксидації ліпідів і білків, а саме рівнів малонового діальдегіду на 16,6% (6,17±4,33 мкмоль/л проти 7,4±1,32 мкмоль/л до операції; p=0,043) та карбонільних груп протеїнів на 14,6% (2,4±1,86 нмоль/мг проти 3,48±0,44 нмоль/мг до операції; p=0,044) (табл. 5.6) та концентрації ІЛ-18 в 2,2 рази (35,47±31,15 пг/мл проти 16,38±7,49 пг/мл до операції; p=0,003) в сироватці крові (табл. 5.7).

Таблиця 5.6

До- та післяопераційні показники оксидативного статусу в групі холіну альфосцерату (група 3, n=30) (M±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	5,41±0,88	5,45±4,53	2,48
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	7,4±1,32	6,17±4,33*	2,12
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	3,48±0,44	2,4±1,86*	2,02
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	396,6±86,9	395,4±110,8	0,93
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	27,87±11,83	23,1±8,71	2,0

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників p<0,05.

Таблиця 5.7

До- та післяопераційні рівні нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 в групі холіну альфосцерату (група 3, n=30) (M±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	6,26±4,93	7,02±2,07	2,07
Інтерлейкін-18, пг/мл	16,38±7,49	35,47±31,15**	2,99

Примітка. ** – рівень значущості відмінностей показників p<0,01.

Натомість застосування холіну альфосцерату не викликало статистично достовірних змін вмісту SH-груп протеїнів, активності супероксиддисмутази та концентрації нейронспецифічної енолази в крові.

У процесі порівняння кінцевих і початкових даних у пацієнтів із групи контролю, що не отримувала профілактику ПОКД (група 1), та групи, в якій призначався холіну альфосцерат (група 3), отримано значущі відмінності в динаміці тільки концентрації нейронспецифічної енолази (p=0,041). Зміни інших аналізованих лабораторних показників були незначущими (p>0,05) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Відмінності динаміки лабораторних даних між групами контролю та холіну альфосцерату.

Показники	Група 1 (n=33)	Група 3 (n=30)	Значення
	M±μ різниці	M±μ різниці	t_{st}
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	0,38±0,6	2,03±5,11	-1,85
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	0,36±0,69	-1,77±4,6	1,75
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	0,51±0,61	-0,93±1,83	1,25
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	-31,82±31,36	-1,2±1,5	-1,16
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	-4,21±6,81	-4,77±12,79	0,22
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	2,62±3,54	0,76±5,58*	2,61
Інтерлейкін-18, пг/мл	29,23±16,96	19,09±32,08	1,59

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,05.

Використання холіну альфосцерату в комбінації з антиоксидантним препаратом у пацієнтів групи 4 супроводжувалось найбільш істотним зменшенням

рівня продуктів пероксидації ліпідів – дієнових кон'югатів 1,8 рази (з 5,57±1,06 мкмоль/л до 3,07±0,99 мкмоль/л; p<0,001) та малонового діальдегіду в 2,4 рази (з 7,22±1,02 мкмоль/л до 2,95±0,41 мкмоль/л; p<0,001) та карбонільних груп протеїнів у 2,2 рази (з 3,53±0,76 нмоль/мг до 1,6±0,3 нмоль/мг; p<0,001) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

До- та післяопераційні показники оксидативного статусу в групі холіну альфосцерату/ етилметилгідроксипіридину сукцинату (група 4, n=32) (M±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	5,57±1,06	3,07±0,99$^{\#*}$	4,82
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	7,22±1,02	2,95±0,41$^{\#*}$	4,93
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	3,53±0,76	1,6±0,3$^{\#*}$	4,94
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	399,5±54,43	518,9±53,94$^{\#*}$	4,84
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	28,33±8,2	42,93±4,64$^{\#*}$	4,84

Примітка. ^{e} – рівень значущості відмінностей показників до та після операції p<0,001.

Як видно з таблиці 5.9, призначення антиоксидантного препарату супроводжувалось статистично достовірним збільшенням рівня SH-груп протеїнів та активності супероксиддисмутази. В групі 4 до операції їх середній вміст становив відповідно 399,5±54,43 мкмоль/л і 28,33±8,2 ум.од. / мг протеїну. Натомість після операції рівень SH-груп протеїнів був на 23% більшим (p<0,001), ніж до операції (в середньому – 518,9±53,94 мкмоль/л), а активність супероксиддисмутази була в 1,5 рази більшою (p<0,001), ніж у доопераційному періоді (в середньому – 42,93±4,64 ум.од. / мг протеїну).

Дослідження впливу комбінованого призначення холіну альфосцерату/ етилметилгідроксипіридину сукцинату періопераційно на маркери постішемічного

ураження головного мозку та запалення виявило відсутність значущих відмінностей динаміки концентрацій нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 (p>0,05) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

До- та післяопераційні рівні нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 в групі холіну альфосцерату/етилметилгідроксипіридину сукцинату (група 4, n=32) (M±σ).

Показники	До операції	Після операції	Тест Wilkoxon
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	7,14±4,17	6,31±5,08	1,88
Інтерлейкін-18, пг/мл	17,09±7,62	26,02±26,75	0,81

Примітка. ** – рівень значущості відмінностей показників до та після операції p<0,01.

При порівнянні кінцевих і початкових даних пацієнтів, що не отримували профілактику ПОКД (група 1), та пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат (група 4), отримано значущі відмінності в динаміці як досліджуваних маркерів оксидативного стресу, так і маркерів постішемічного ураження головного мозку та запалення (p<0,001) (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Відмінності динаміки лабораторних даних між групами контролю та холіну альфосцерату/етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Показники	Група 1 (n=33)	Група 4 (n=32)	Значення t_{st}
	M±μ різниці	M±μ різниці	
1	2	3	4
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	0,38±0,6	-2,5±1,45 e	10,49
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	0,36±0,69	-4,27±1,11 e	20,34

1	2	3	4
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг	0,51±0,61	-1,93±0,80 [e]	13,77
SH-групи протеїнів, мкмоль/л	-31,82±31,36	119,4±75,17 [e]	-10,65
Супероксиддисмутаза, ум.од. / мг протеїну	-4,21±6,81	14,6±10,5 [e]	-8,58
Нейронспецифічна енолаза, мкг/л	2,62±3,54	-0,83±5,4[**]	3,05
Інтерлейкін-18, пг/мл	29,23±16,96	18,93±25,74[**]	1,9

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх (μ); [**] – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,01$; [e] – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,01$.

Резюме

Проведені дослідження засвідчили, що призначення етилметилгідроксипіридину сукцинат під час операції після припинення введення препарату для керованої артеріальної гіпотензії та в ранньому післяопераційному періоді дозволило достовірно зменшити зміни антиоксидантного гомеостазу, а саме: збільшити активність антиоксидантного ферменту – супероксиддисмутази в 1,8 рази ($p<0,001$), та зменшити інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (зі зниженням рівня малонового діальдегіду в 2 рази та карбонільних груп білків на 28,7%, $p<0,01$). Це, ймовірно, асоціюється з меншою вираженою активністю запального процесу та цитокіновим дисбалансом, порівнянюючи з іншими групами пацієнтів, де антиоксидантний препарат не призначався (група 1 та група 3). Натомість застосування холіну альфосцерату супроводжувалось зменшенням активності вільнорадикального окиснення ліпідів і білків (за цими ефектами холін альфосцерат значно поступався етилметилгідроксипіридину сукцинату) і не впливало на стан антиоксидантної системи (активність супероксиддисмутази) та редокс-статус протеїнів. Разом з тим

застосування холіну альфосцерату асоціювалося з відсутністю достовірних змін концентрації нейронспецифічної енолази в крові в періопераційному періоді.

Комбіноване застосування цих препаратів було найбільш ефективним щодо зменшення активності пероксидації ліпідів – дієнових кон'югатів у 1,8 рази, малонового діальдегіду в 2,4 рази, карбонільних груп протеїнів у 2,2 рази ($p<0,001$), що асоціювалося з ослабленням запальної реакції, порівняно з ізольованим призначення цих препаратів або відсутністю профілактики ПОКД. Рівень SH-груп протеїнів та активність супероксиддисмутази у цих хворих були відповідно на 23% та 1,5 рази більшими, ніж у доопераційному періоді ($p<0,001$).

Результати, викладені в розділі, були представлені у власних наступних публікаціях [5, 9, 272].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Щорічно у світі проводиться більше ніж 100 млн. оперативних втручань у різних галузях хірургії та з використанням різних методів знеболення [155]. На теперішній час основним принципом як сучасної анестезіології, так і медицини в цілому, є не тільки забезпечити якісну та безпечну анестезіологічну допомогу під час оперативних втручань, але й зберегти соматичне здоров'я пацієнта та відповідну якість життя після оперативного втручання. Саме тому проблема післяопераційної когнітивної дисфункції є актуальною для сучасної медицини. Доведеним фактом є асоціація ПОКД із тривалістю перебування у лікарні, задоволеності пацієнтів лікуванням, збільшенням смертності та зниженням довгострокової якості життя [28, 190]. Наявність ПОКД в ранньому післяопераційному періоді є фактором ризику виникнення стійких когнітивних порушень, тому велике значення має ризик виникнення ПОКД у людей середнього віку, після проведення планових оперативних втручань, що значно впливає на їх працездатність та якість життя в цілому [12, 23, 237].

Зазначена проблема є надзвичайно складною та багатогранною. Вона об'єднує водночас головні фактори загальної анестезії (метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні), стан соматичного та неврологічного статусу пацієнта у перед-операційному періоді, вік пацієнта та безліч інших факторів. З клінічної точки зору, ситуацію ускладнює відсутність єдиних стандартних тестів і методологічних підходів до діагностики порушень когнітивних функцій. Дослідники зазвичай обирають ті батареї тестів, які, на їх думку, зможуть максимально достовірно оцінити відмінності нейрокогнітивного статусу пацієнтів [8].

До ПОКД відносять порушення пізнавальних (когнітивних) функцій, які виникають у ранньому (протягом тижня) і тривають у пізньому (через 3 міс) післяопераційному періоді та підтверджені нейропсихологічними тестами [66, 82, 94]. Окрім когнітивної сфери, пацієнти можуть скаржитися на зміни в емоційній сфері: депресію, підвищений рівень тривоги, невпевненості, очікування невдач, що

може посилювати когнітивні порушення [35]. У пацієнтів з ПОКД зазвичай мають місце також порушення сну, вони швидко втомлюються при розумовому навантаженні [35]. Трапляються поодинокі випадки більш грубих порушень вищих коркових функцій: порушення свідомості, амнестичні афазії, аграфії, акалькулії тощо [28].

Вищевказане вимагає посилення уваги лікарів-анестезіологів до проблеми післяопераційних когнітивних розладів і необхідності їх профілактики та ранньої корекції.

У сучасній медицині проблема збереження і відновлення когнітивного здоров'я стала глобальною, що спонукало ВООЗ останнє десятиліття XX століття назвати Міжнародної декадою вивчення мозку людини. Продовжується пошук можливостей профілактики та ранньої корекції ПОКД. Бездіяльність у даному напрямку не тільки сприяє збільшенню тривалості госпіталізації та її вартості, але й може мати серйозні негативні наслідки для якості життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Доведено, що розвиток ПОКД у віддаленому періоді оперативних втручань обумовлює вкрай негативні наслідки соціальної адаптації хворих, включаючи економічні чинники (втрату місця роботи тощо) [71, 171, 179].

Впродовж останнього десятиріччя широко вивчається патофізіологія ПОКД, але слід зазначити, що її розвиток у хворих після отоларингологічних оперативних втручань є мульфакторіальним та пов'язаним з хірургічними, анестезіологічними, особистісними факторами пацієнтів, а також застосуванням керованої інтраопераційної гіпотензії для зменшення кровоточивості тканин в межах оперативного поля. Водночас, застосування керованої гіпотензії під час проведення загальної анестезії потенційно спричинює ішемічно-гіпоксичні зміни в головному мозку. Результати експериментальних досліджень, перші з яких були проведені ще понад два десятиліття тому, показали негативний ефект ішемічно-гіпоксичних змін в головному мозку, які включають декілька механізмів: ураження клітин, викликане вільними радикалами, оксидативний стрес, ексайтотоксічность, запалення і імунна патологія, секвестрация молекул і т.п. у різних видів тварин, включаючи приматів.

Ці зміни ймовірно являються важливою ланкою патогенезу різного роду порушень, в т. ч. ПОКД [14, 28, 42] і пояснюють той факт, що приблизно у третини пацієнтів, яким проводилась загальна анестезія з використанням керованої артеріальної гіпотензії, відмічаються когнітивні порушення у вигляді зниження пам'яті, важкості концентрації уваги, швидкої втомлюваності.

Серед патофізіологічних механізмів, які наразі чітко не з'ясовані, – оксидативний стрес. Його актуальність полягає в тому, що головний мозок є надзвичайно вразливим для вільних радикалів: це пояснюється тим, що мозок споживає до 50% вдихуваного кисню, з 10 млрд мітохондрій, які перебувають в тканинах нашого організму, половина припадає на головний мозок, для нього характерно тотальне домінування аеробного механізму енергопродукції, мозок багатий поліненасиченими жирними кислотами, тому виникає потужна активація перекисного окислення у відповідь на будь-яке ушкодження [13]. Оксидативний стрес відіграє важливу роль у розвитку нейродегенеративних процесів: перекисне окислення ліпідів провокує окисне пошкодження нейронів, що приводить до їх загибелі і супроводжується продукцією високореактивних біомолекул, котрі мають нейротоксичні властивості [41].

Недостатньо вивченим на сьогоднішній день є й можливості лікування ПОКД. У сучасній літературі дане питання недостатньо висвітлене, а наявні дані свідчать, що найкращим лікуванням ПОКД є профілактика їх виникнення. Останнє повинно акцентувати увагу практикуючих лікарів на мультимодальному підході у профілактиці когнітивних дисфункцій [248].

Отож, усе вищевикладене й визначило завдання нашого дослідження.

Для з'ясування ранньої та пізньої ПОКД серед отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії, факторів ризику її розвитку та методів профілактики в умовах ЛОР відділення КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР» з січня 2017-го року по вересень 2018-го року проведено порівняльне проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження.

На основі критеріального підходу в дослідження були включені 127 хворих віком від 18 до 65 років (в середньому (M±σ) – 39,47±14,79 років), яким виконувалися отоларингологічні оперативні втручання в умовах загальної багатокомпонентної анестезії та керованої артеріальної гіпотензії. Серед них було 74 чоловіків, що склало 58,3%, і 53 (41,7%) жінки.

В загальному масиві отоларингологічних пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в умовах загальної анестезії та керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії, у ранньому післяопераційному періоді когнітивна дисфункція визначалася у 39,4% осіб та продовжувала спостерігатися протягом трьох місяців у 18,2% пацієнтів, що в цілому збігається з даними про поширеність даного стану в популяції хірургічних пацієнтів [23, 26, 127, 159, 169].

Усі пацієнти, які були включені в дослідження, були рандомізовано розподілені на чотири групи: група 1 (n=33) включала пацієнтів, у яких профілактика ПОКД не проводилась; група 2 (n=32) – пацієнти, яким періопераційно призначали етилметилгідроксипіридину сукцинат; група 3 (n=30) – пацієнти, котрим періопераційно вводили холіну альфосцерат; група 4 (n=32) – пацієнти, які отримували холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат. Пацієнти усіх чотирьох груп були порівнянні за за віком, гендерною структурою, антропометричними даними, а також більшістю пріоритетних характеристик (соматичний статус, обсяг, характер і тривалість оперативного втручання, анестезії, інтраопреративної керованої медикаментозної гіпотензії, глибина анестезії і т.п.).

При порівнянні результатів перебігу виходу з наркозу було встановлено, що середні значення часу від зупинки інгаляції анестетика до пробудження у пацієнтів та від зупинки інгаляції анестетика до екстубації трахеї у пацієнтів груп 1 та 2 були триваліші, ніж у групі 3 та в групі 4 ($p<0,001$; Kruskal-Wallis ANOVA тест), що свідчить про вірогідно кращий результат у групах із препаратом холіну альфосцерату з/без етилметилгідроксипіридину сукцинатом – у середньому в1,8 рази.

При порівнянні кінцевих і початкових даних у групі, що не отримувала церебропротекції для профілактики ПОКД (група 1), доведено значущі відмінності щодо кількості запам'ятованих та відтворених слів на 7 день після операції ($p<0,001$) та через 3 місяці ($p=0,039$), збільшення швидкості та зниження точності виконання тесту Тулуз-П'єрона – на 7 день після операції відповідно – ($p<0,001$) і ($p<0,001$), на 3 місяць – ($p=0,006$) та ($p<0,001$), збільшення показника першої частини A Trial Making Test – на 7 день після операції ($p<0,001$) та другої частини B цього тесту – на 7 день після операції ($p<0,001$), на 3 місяць – ($p=0,001$), збільшення часу виконання тесту Струпа у порівнянні з доопераційним показником на 7 день після операції ($p<0,001$) та на 3 місяць – ($p<0,001$) із збільшенням на 7 день після операції кількості помилок при його виконанні ($p=0,022$). Виявлені зміни свідчать про погіршення короткострокової пам'яті, зниження концентрації уваги, погіршення показників зорово-моторної координації, а саме: зниження швидкості когнітивної переробки інформації, а також порушення темпу мислення після проведеної операції та анестезії. Так, згідно з результатами нейропсихологічіного тестування на 7 день після операції, у пацієнтів, які не отримували періопераційної профілактики ПОКД, погіршення короткострокової пам'яті мали 19 (57,6%) осіб, уваги – у 16 (48,5%), швидкості мислення та координації – у 18 (54,5%), когнітивного мислення (за тестом Струпа) – у 14 (42,4%), порушення у 2-х нейропсихологічних тестах – у 7 (21,2%), 3-х і більше тестів – у 6 (18,2%). Отримані дані свідчать, що оперативне втручання в поєднанні з гіпотензивною загальною анестезією призводять до погіршення когнітивних функцій у ранньому післяопераційному періоді, як наслідок за умови відсутності періопераційної профілактики рання ПОКД розвинулася у 13 з 33 пацієнтів, що становило 39,4%. Виявлені порушення до 3 місяців після операції зберігалися у 6 (18,2%) пацієнтів, що дало підстави діагностувати у них пізню ПОКД.

Дана група була використана в якості контрольної під час порівняння ефектів церебропротекції в інших групах.

Як і у пацієнтів групи 1, при проведенні внутрішньогрупового аналізу у групі 2 відмічалось статистично вірогідне погіршення усіх чотирьох тестів в порівнянні з

початковими значеннями на 7-ий день, що вказує на вірогідне погіршення когнітивних функцій після оперативного втручання ($p<0,05$). Негативна динаміка, котра відмічалась при аналізі тесту Лурія та точності виконання тесту Тулуз-П'єрона зберігалася через 3 місяці після операції.

На відміну від контрольної групи 1 у групах 3 і 4, у якій використовувався відповідно препарат холіну альфосцерату та холіну альфосцерату в комбінації з етилметилгідроксипіридин сукцинатом, не було достовірних внутрішньогрупових погіршень показників тесту Лурія та тесту Струпа. Лише показники тесту Тулуз-П'єрона та частини B Trial Making Test виявили статистично вірогідні внутрішньогрупові зміни ($p<0,05$) у порівнянні з початковими показниками через 7 днів з поверненням до вихідного рівня через 3 місяці після операції.

Міжгрупові різниці показників усіх чотирьох тестів до операції, через 7 днів і через 3 місяці після оперативного втручання достовірно не відрізнялися у пацієнтів групи 1 та групи 2, за виключенням достовірної міжгрупової різниці у швидкості виконання тесту Тулуз-П'єрона та кращої картини у 2-й групі на фоні препарату етилметилгідроксипіридин сукцинату після оперативного втручання.

В результаті оцінки стану пам'яті, стомлюваності, активності уваги за допомогою тесту Лурія було виявлено статистично значну різницю в середній кількості запам'ятованих та відтворених слів на 7-ий день та через 3 місяці після операції між групами 1 і 3 та групами 1 і 4, що свідчить про вірогідно кращий стан короткострокової пам'яті у групі холін альфосцерату – на 7,9% ($p=0,01$) та 9,6% ($p=0,02$) відповідно, та у групі холіну альфосцерату в комбінації з етилметилгідроксипіридин сукцинатом – на 15,5% ($p<0,001$) та 18,3% ($p<0,001$) відповідно.

Кількість пацієнтів із зниженням показника тесту Лурія на 10% і більше в порівнянні з початковим рівнем, у групі холіну альфосцерату та групі холіну альфосцерату/етилметилгідроксипіридину сукцинату була достовірно меншою як через 7 днів (СШ: 0,18; 95% ДІ:[0,06-0,57]) та (СШ: 0,29; 95% ДІ:[0,1-0,81]), так і через 3 місяці після операції (СШ: 0,24; 95% ДІ:[0,08-0,72]) і (СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,11-0,9]) відповідно.

Аналіз швидкості виконання тесту Тулуз-П’єрона показав статистично значну різницю ($p<0,05$) між контрольною групою 1 та іншими досліджуваними групами на 7-ий день після оперативного втручання, що свідчить про достовірно гірший результат у пацієнтів групи 1, яким нейропротекція не проводилася ($p=0,02$; Kruskal-Wallis ANOVA тест). Щодо точності виконання тесту Тулуз-П’єрона, то відмінності, котрі свідчили про більш точне його виконання, було встановлено між групами 1 та 3 через 3 місяці після операції ($p<0,001$) та між групами 1 та 4 як через 7 днів, так і через 3 місяці після оперативного втручання ($p<0,001$). Тож, отримані дані свідчать про статистично вірогідно кращі характеристики концентрації уваги як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які отримували холіну альфосцерат в поєднанні з етилметилгідроксипіридину сукцинатом. Між тим, незважаючи на достовірні відмінності середніх показників тесту Тулуз-П’єрона, кількість пацієнтів, у яких зареєстровано зниження показників цього тесту на 10% і більше у порівнянні з початковим рівнем, була достовірно меншою лише у групі холіну альфосцерат у комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (група 4) і лише на 7-ий день після операції (СШ: 0,25; 95% ДІ:[0,08-0,75]).

Схожа тенденція щодо міжгрупової статистично вірогідної різниці проявилась у пацієнтів через 7 днів після оперативного втручання при проведенні першої частини Trial Making Test, яка включала в себе послідовне об’єднання окружностей. Середній час, витрачений пацієнтами групи 1 на проходження частини А, був достовірно більший, ніж у пацієнтів інших досліджуваних груп, що свідчить про достовірно гірший результат у групі без нейропротекції ($p=0,003$; Kruskal-Wallis ANOVA тест), проте через 3 місяці після операції достовірної різниці між групами в середніх значеннях тривалості проходження цієї частини тесту не було. Зміни часу виконання частини В Trial Making Test як на 7-му добу, так і на 3-ій місяць після операції у групах порівняння достовірно не відрізнялися.

У порівнянні з контрольною групою 1, кількість пацієнтів із погіршення швидкості мислення та координації на 10% і більше згідно з результатами Trial Making Test через 7 днів після операції була достовірно меншою в групі холіну альфосцерату (СШ: 0,30; 95% ДІ:[0,11-0,87]) та в групі холіну альфосцерат у

комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом (СШ: 0,19; 95% ДІ:[0,06-0,59]). Така сама тенденція зберігалася і через 3 місяці після операції – (СШ: 0,30; 95% ДІ:[0,11-0,87]) та (СШ: 0,13; 95% ДІ:[0,03-0,66]) відповідно.

В результаті оцінки динаміці часу проходження тесту Струпа через 7 днів та через 3 місяці після операції та анестезії встановлено значні міжгрупові відмінності, що свідчать про вірогідно кращі можливості когнітивного мислення у пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат (група 3) або етилметилгідроксипіридину сукцинат з холіну альфосцератом (група 4), отримано значущі відмінності. Це твердження співвідноситься і з достовірно меншою у групах 3 та 4 кількістю пацієнтів із погіршення цього показника на 10% і більше, порівняно з групою 1, через 7 днів після операції – СШ: 0,27; 95% ДІ:[0,08-0,89] та СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,1-0,96], через 3 місяці після операції – (p=0,001) і (СШ: 0,24; 95% ДІ:[0,06-0,97], p=0,035).

Таким чином, аналізуючи наведені результати нейропсихологічного тестування, можна зробити висновок, що оперативне втручання в умовах загальної анестезії з використанням інтраопераційної керованої гіпотензії негативно впливає на стан когнітивних функцій у отоларингологічних пацієнтів з вихідною відсутністю когнітивних порушень. Клінічна картина ПОКД, що спостерігалась у наших пацієнтів, проявлялась погіршенням короткострокової пам’яті, зниженням уваги, швидкості мислення, координації, погіршенням розумової працездатності та когнітивного мислення.

Отримані нами дані свідчать, що одним із методів запобігання розвитку ранньої ПОКД є застосування у періопераційному періоді препарату холіну альфосцерату з/без препаратом антиоксидантної дії – етилметилгідроксипіридин сукцинатом. Так, аналіз даних проведеного нами дослідження вказує на те, що застосування препарату холіну альфосцерат супроводжувалось достовірним скороченням часу пробудження, часу перебування хворого на ШВЛ (екстубація пацієнта) та зменшенням частоти виникнення ранньої ПОКД на 22,7% (до 16,7% проти 39,4% у групі контролю; СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,09-0,99]).

З огляду на різну спрямованість дії холіну альфосцерату та етилметилгідроксипіридину сукцинату, а також мультифакторіальність розвитку ПОКД, ефективним виявилося комбіноване застосування цих препаратів. Згідно з отриманими нами даними, одночасне застосування холіну альфосцерату та етилметилгідроксипіридину сукцинату дозволило знизити виникнення ранньої ПОКД на 26,9% (до 12,5% проти 39,4% у групі контролю; СШ: 0,22; 95% ДІ:[0,06-0,77]). Натомість, достовірного впливу періопераційної профілактичної медикації на частоту пізньої ПОКД через 3 місяці після операції встановити не вдалося.

Згідно з даними літератури, виникнення ПОКД є наслідком апоптозу під впливом препаратів для загальної анестезії. Разом з тим, окрім дії компонентів загальної анестезії та продуктів їх метаболічних реакцій, не останню роль у патогенезі, ймовірно, відіграють і інші фактори, зокрема, пошкоджуючий вплив гіпоксії, як загальної (гіпоксемія, гостра анемія, гіпоциркуляція), так і локальної (зміна перфузії мозку, внутрішньочерепного тиску) [26, 41, 42, 43, 190]. Адже за умови ішемічно-гіпоксичних змін у головному мозку важливими біохімічними механізмами пошкодження клітин, є надмірне накопичення в тканинах активних реакційноздатних форм кисню – оксидативний стрес [28, 41], ексайтотоксічность, запалення і імунна патологія, секвестрация молекул і т.п. Цитотоксична дія кисневих радикалів опосередковується через активацію перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів та ДНК, порушення редокс-залежних процесів, індукцію апоптозу, запалення та ін. [209, 271]. У випадках застосування керованої гіпотензії під час проведення загальної анестезії окисне пошкодження нейронів, ймовірно, являється важливою ланкою патогенезу різного роду порушень і, не виключено, що можуть відігравати роль пускового механізму в розвитку ПОКД [11, 13-15,17]. Тож для обґрунтування патогенетичної спрямованості запропонованої нами профілактики та корекції ПОКД (призначення етилметилгідроксипіридину сукцинату та/або холіну альфосцерату) наступним етапом нашого дослідження став аналіз показників оксидативного стресу у 30 практично здорових добровольців (група порівняння) та у 127 отоларингологічних хворих, яким були проведені оперативні втручання в умовах гіпотензивної загальної анестезії, на тлі різних видів профілактики та корекції

ПОКД. У всіх учасників дослідження проведена оцінка стану антиоксидантної системи (за активністю в крові супероксиддисмутази та рівнем протеїнових сульфгідрильних SH груп) та активності вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (за вмістом в крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів).

Порівняння середніх значень вихідних показників оксидативного стресу між здоровими добровольцями та отоларингологічними пацієнтами довело значущі відмінності в концентраціях дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, сульфгідрильних груп протеїнів та активності супероксиддисмутази ($p<0,001$). Дані зміни свідчили на користь того, що на відміну від здорових добровольців, у отоларингологічних пацієнтів на доопераційному етапі спостереження визначався дисбаланс у системі антиоксидантів та інтенсифікація вільнорадикальних реакцій окиснення ліпідів і протеїнів із змінами редокс-статусу протеїнів як складових синдрому системної відповіді організму на активний запальний процес в ЛОР органах у переважної більшості цих хворих. Натомість рівні прозапального ІЛ-18 та нейронспецифічної енолази в сироватці крові досліджуваних хворих достовірно не відрізнялися від аналогічних показників здорових осіб. Враховуючи, що нейронспецифічна енолаза відноситься до внутрішньоклітинних ферментів нервової системи та є маркером пошкодження нервової системи, можна стверджувати, що пацієнти не мали когнітивних розладів у доопераційному періоді на момент включення в дослідження.

При проведенні внутрішньогрупового аналізу у групі 1 (контрольній) відмічалось статистично достовірне збільшення концентрації в сироватці крові дієнових кон'югатів ($p=0,001$), малонового діальдегіду ($p=0,008$), карбонільних груп протеїнів ($p<0,001$) на тлі зниження активності супероксиддисмутази ($p=0,003$) та вираженого дефіциту сульфгідрильних груп протеїнів ($p<0,001$). Вважається, що така тенденція інтенсифікації перекисного окислення ліпідів і білків пов'язана із потенційним провокуванням окисного пошкодження нейронів, що приводить до їх загибелі і супроводжується продукцією високореактивних біомолекул, які мають нейротоксичні властивості [41].

При порівнянні кінцевих і початкових даних у групі, що не отримувала нейропротекції, виявили тенденцію до більшого рівня в сироватці крові маркеру постішемічних уражень головного мозку – нейронспецифічної енолази (p=0,001) та прозапального ІЛ-18 (p<0,001). Збільшення концентрації останнього є наслідком масивного вивільнення медіаторів запалення внаслідок операційного стресу. Згідно з даними літератури, надлишкове підвищення рівнів прозапальних інтерлейкінів в порівнянні з відповідними показниками до операції часто посилює процеси тканинного пошкодження [28].

Сучасні уявлення про патогенез цереброваскулярних розладів дають підстави розглядати в якості важливої ланки їх патогенезу інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів. У зв'язку з цим в комплексному лікуванні вважається обгрунтованим застосування антиоксидантних препаратів [18]. До таких препаратів відноситься етилметилгідроксипіридину сукцинат.

В нашому дослідженні у групі, в якій використовувався антиоксидантний препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат, було виявлено достовірне внутрішньогрупове зменшення інтенсивності пероксидації ліпідів та білків. Так, концентрація в сироватці крові малонового діальдегіду зменшилася в 2 рази (p<0,001), карбонільних груп протеїнів на 28,7% (p=0,001) порівняно з відповідними показниками до лікування. Використання етилметилгідроксипіридину сукцинат супроводжувалося збільшенням 1,8 рази (p<0,001) активності супероксиддисмутази, фізіологічна роль якої – дезактивація вільних радикалів (з 27,69±8,3 ум.од. / мг протеїну до операції до 49,63±10,73 ум.од. / мг протеїну після операції).

Тож, концентрації в сироватці крові дієнових кон'югатів (p=0,031), малонового діальдегіду (p<0,001), карбонільних груп протеїнів (p<0,001), а також ІЛ-18 (p<0,001) виявилися суттєво нижчими в групі, де приймали етилметилгідроксипіридину сукцинат, а рівні SH-групи протеїнів (p=0,028) та супероксиддисмутази (p<0,001) були достовірно вищими на фоні препарату етилметилгідроксипіридину сукцинат після оперативного втручання. Такі спостереження співпадають з даними літератури, у якій представлено значну кількість досліджень про гальмівний вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату

на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, підвищення активності антиоксидантної системи, покращення енергетичного обміну в клітині, сприяння підтримці рівня макроергів, у тому числі при стресовій гіпоксії [19, 44]

Зміни в концентрації нейронспецифічної енолази були незначущими, що співвідноситься з відсутністю достовірної різниці у частоті розвитку ПОКД між групою, яка не отримувала профілактику ПОКД, та групою, котра приймала етилметилгідроксипіридину сукцинат. Разом з тим, як було описано вище, у групі етилметилгідроксипіридину сукцинату спостерігалася тенденція до незначного зменшення кількості пацієнтів із погіршенням короткострокової пам'яті (за тестом Лурія), уваги (за тестом Тулуз-П'єрона), швидкості мислення та координації (за Trial Making Test). Можна думати, що така тенденція пов'язана з антигіпоксичними, церебропротективними та ноотропними ефектами препарату. Крім того, препарат сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспортуванню нейромедіаторів і покращенню синаптичної передачі [144].

Схожі тенденції щодо внутрішньогрупового статистично достовірного зменшення активності вільнорадикального окиснення ліпідів і білків проявилися й у пацієнтів групи 3, які отримували центральний холіноміметик – холіну альфосцерат (за цими ефектами холіну альфосцерат значно поступався етилметилгідроксипіридину сукцинату). Так, концентрація в сироватці крові малонового діальдегіду зменшилася на 16,6% (p=0,043), карбонільних груп протеїнів на 14,6% (p=0,044) порівняно з відповідними показниками до лікування. Даний факт підтверджує важливу роль гліцерофосфату – одного з активних компонентів холіну альфосцератут – як попередника фосфатидилхоліну, котрий є головним фосфоліпідом клітинних мембран. Адже саме при його пошкодженні внаслідок ішемічних процесів у головному мозку утворюються високотоксичні вільні радикали [31, 231]. Водночас, зміни в активності супероксиддисмутази та рівні SH-груп протеїнів, як і концентрації нейронспецифічної енолази, були незначущими. Як і у пацієнтів групи 1, масивним вивільненням медіаторів запалення у відповідь на операційний стрес можна пояснити збільшення в групі 3 рівня прозапального ІЛ-18 в 2,2 рази (p=0,003).

Порівнюючи кінцеві та початкові дані групи, що не отримувала нейропротекції, та групи, яка приймала холіну альфосцерат, не було виявлено значущих відмінностей між цими групами щодо аналізованих лабораторних показників, за виключенням нейронспецифічної енолази, концентрація якої виявилася суттєво нижчою в групі, де приймали холіну альфосцерат (p=0,041). Даний ефект був очікуваним, оскільки за існуючими даними прийом препарату стимулює дозозалежне виділення ацетилхоліну, дефіцит якого в центральній нервовій системі вважається одним із патофізіологічних механізмів зниження когнітивних функцій, а відновлення його запасів призводить до їх покращення [34, 180, 205].

Як було зазначено вище, холіну альфосцерат продемонстрував у нашому дослідженні сприятливий вплив на пам’ять, когнітивне мислення, увагу, швидкість мислення, координації та, як наслідок, достовірно меншу частоту ранньої ПОКД у порівнянні з групою контролю (СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,09-0,99]). Отримані результати дослідження показників оксидативного стресу дозволяють припустити наявність у холіну альфосцерату нейропроективної дії, пов’язаної не тільки з безпосередньою стимуляцією холінергічних нейронів, але й з депримуючим впливом на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів. Зокрема, на тлі використання холіну альфосцерату зменшувалася активність малонового діальдегіду, котрий зазвичай розглядається як один із провідних показників оксидативного стресу [17].

Комплексне застосування холіну альфосцерату та етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів групи 4 відрізнялося найбільш істотним зменшенням післяопераційного рівня усіх трьох досліджуваних продуктів пероксидації – дієнових кон’югатів у 1,8 рази (p<0,001), малонового діальдегіду в 2,4 рази (p<0,001), карбонільних груп протеїнів у 2,2 рази (p<0,001). В цій групі після операції рівень SH-груп протеїнів був на 23% більшим (p<0,001), ніж до операції, а активність супероксиддисмутази була в 1,5 рази більшою (p<0,001), ніж у доопераційному періоді.

На відміну від інших груп у групі 4, у якій використовувалися холіну альфосцерату та етилметилгідроксипіридину сукцинату, не було достовірних

внутрішньогрупових змін сироваткових концентрацій нейроспецифічної еналази та ІЛ-18 (p>0,05).

При порівнянні кінцевих і початкових даних пацієнтів, що не отримували профілактику ПОКД, та пацієнтів, яким комплексно призначали холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат, виявлено значущі відмінності в динаміці як досліджуваних маркерів оксидативного стресу, так і маркерів постішемічного ураження головного мозку та запалення (p<0,001). Усі перераховані показники були нижчими в групі, де пацієнти періопераціно отримували холіну альфосцерат разом із антиоксидантом, що, ймовірно, вплинуло на показники нейропсихологічного тестування, котрі були кращими, ніж у контрольній групі. Використання комбінації перевершувало монотерапію холіну альфосцератом за більшістю застосованих нейропсихологічних тестів та асоціювалося з найбільш істотним зменшенням частоти ПОКД (СШ: 0,22; 95% ДІ:[0,06-0,77], p=0,014). Можливо, це пов'язано з тим, що механізми дії та фармакологічні властивості цих препаратів доповнюють один одного з точки зору впливу на когнітивні функції, а синергізм між компонентами комбінації обумовлений їх дією на різні ланки патогенезу ПОКД.

Наведені дані є важливими та клінічно значущими. Вони не тільки демонструють можливість розширення уявлень про механізми дії вже відомих лікарських препаратів, але й свідчать про ефективність превентивних заходів щодо попередження розвитку ПОКД. Тому пошук нових напрямків впливу на фактори ризику і різні ланки патогенезу ішемічних ушкоджень мозку можуть стати плідним ґрунтом для подальших наукових розробок стратегій профілактики і ранньої корекції ПОКД. Слід зазначити існування значної кількості досліджень періопераційних предикторів церебральних порушень у кардіохірургічних пацієнтів [243] Натомість подібних досліджень в популяції отоларингологічних пацієнтів не проводились, хоча в оперативній отоларингології широко застосовується метод керованої артеріальної гіпотензії, котра сама по собі може спричинювати ішемічно-гіпоксичні зміни в головному мозку.

В зв'язку з цим ми поставили завдання виявити та проаналізувати фактори ризику розвитку ранньої та пізньої ПОКД після отоларингологічних оперативних

втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії, оцінити їх інформативність як предикторів розвитку ПОКД у отоларингологічних хворих. Окрім демографічних даних, спектру основної та супутньої патології, загальноклінічних і лабораторних даних, проаналізували періопераційні показники стану антиоксидантної систем та активності вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів, показники нейронспецифічних і запальних маркерів у крові пацієнтів, у яких розвинулася ПОКД і без неї.

Аналіз предикторів розвитку когнітивних розладів був виконаний як всіх розвинувшихся ПОКД без розподілу у часі, так і окремо для ранньої та пізньої ПОКД. До ранньої ПОКД віднесли зниження показників нейропсихологічного тестування на ≥10% від вихідного рівня на 7 день після операції (інтерквартильний інтервал P_5-P_{95} знаходиться в діапазоні 3-11 днів), а до пізньої ПОКД – через 3 місяці після оперативного втручання.

Виходячи з проаналізованих даних, простежено деякі закономірності. Так, наприклад, з високою вірогідністю можна стверджувати, що отоларингологічні пацієнти з ПОКД були достовірно старше пацієнтів без ПОКД ($p<0,001$), частіше мали нижчий рівень освіти ($p=0,033$), оперативні втручання під загальним знеболенням в анамнезі (СШ: 6,02; 9ДІ: [2,51-14,43], $p<0,001$), достовірно тривалішу операцію ($p=0,011$), анестезію ($p=0,009$) та, відповідно, керовану інтраопераційну артеріальну гіпотензію ($p=0,014$), післяопераційні інфекційні ускладення (СШ: 10,2; 95% ДІ: [1,02-101,7], $p=0,017$), тоді як частота випадків із глибоким пригніченням свідомості за методом BIS в групі хворих із ПОКД була значуще меншою (СШ: 0,21; 95% ДІ: [0,08-0,52], $p<0,001$), що обумовило значущі відмінності між середніми значеннями BIS-індексу в аналізованих групах ($p=0,040$).

Аналіз структури основної нозологічної патологій виявив, що у пацієнтів із ПОКД частка хворих, прооперованих із приводу викривлення носової перетинки була достовірно нижчою (12,9% проти 32,3% у групі без ПОКД; СШ: 0,31; ДІ: [0,1-0,97], $p=0,036$), а з хронічним мезотимпанітом – достовірно вищою (19,4% проти 3,1% відповідно; СШ: 7,44; ДІ: [1,74-31,86], $p=0,002$), ніж у групі пацієнтів без ПОКД. Відповідно, у пацієнтів із ПОКД частота виконання септопластики,

конхотомії / вазотомії була достовірно нижчою (p=0,036), а тимпанопластики – достовірно вищою (p=0,002), ніж у групі пацієнтів без ПОКД.

Порівняння даних лабораторних методів дослідження показало достовірно більш високі рівні сироваткового ІЛ-18 (p=0,025) та малонового діальдегіду (p=0,047) в групі з ПОКД на доопераційному етапі, а також малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, нейронспецифічної енолази та ІЛ-18 у післяопераційному періоді (p<0,01).

Закономірно, що між отоларингологічними пацієнтами з ПОКД і без такої існували достовірні відмінності середніх у показниках усіх чотирьох застосованих нами нейропсихологічних тестів. Так, результати батареї тестів для діагностики когнітивних порушень були достовірно нижчими при наявності ранньої (на 7-му добу після операції) ПОКД, ніж у пацієнтів без ПОКД (тест Лурія (p=0,014), тест Тулуз-П'єрона (p<0,05), ТМТ (p<0,05) або тесту Струпа (p<0,01) та при наявності пізньої (через 3 місяці після операції) ПОКД у порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів без ПОКД (тест Лурія (p<0,001), тест Тулуз-П'єрона (p<0,01), ТМТ (p<0,05) або тесту Струпа (p<0,001).

Звертає увагу, що через 7 днів та через 3 місяці після операції рівні реактивної тривожності достовірно не відрізнялися в цих підгрупах пацієнтів, тоді як середній рівень особистісної тривоги був достовірно нижчим у пацієнтів з ПОКД як через 7 днів (p=0,041), так і через 3 місяці після операції (p=0,003). Дані літератури пояснюють зниження особистісної тривоги в післяопераційному періоді зростанням когнітивних розладів [149]. На етапах дослідження статистично значущих відмінностей між групами у середніх оцінках вираженості депресії не з'ясовано (p>0,05).

Побудована матриця коефіцієнтів кореляції (усі наведені коефіцієнти мають достовірність на рівні p<0,05) продемонструвала достовірну зворотну асоціацію меншої кількості запам'ятованих слів на 7-му добу після операції із рівнями реактивної та особистісної тривожності, інтраопераціними значеннями BIS-індексу, доопераційним рівнем малонового діальдегіду в крові. Виявили прямий взаємозв'язок між швидкістю виконання тесту Тулуз-П'єрона, який дозволяє

оцінити порушення концентрації уваги досліджуваних пацієнтів, та віком, доопераційним рівнем реактивної тривожності, інтраопераційними показниками BIS-індексу, доопераційним рівнем прозапального ІЛ-18, а із точністю виконання цього тесту зворотно корелювали вираженість особистісної тривоги, а також рівні продуктів перекисного окислення білків і ліпідів у післяопераційному періоді.

Виявили зворотний взаємозв'язок тривалості проходження ТМТ-А, що є характеристикою швидкості когнітивної переробки інформації, з віком пацієнтів і доопераційним рівнем особистісної тривожності, а також пряму кореляцію з інтраопераційними показниками BIS-індексу. Із збільшенням часу послідовного почергового об'єднанням цифр та літер (ТМТ-В), що свідчить про погіршення пізнавальних процесів, асоціювалися більша тривалість операції, анестезії, інтраопераційної керованої гіпотензії, більш високі доопераційні рівні малонового діальдегіду та післяопераційні рівні продуктів пероксидації білків і ліпідів.

Відмічені достовірні кореляції часу виконання тесту Ступа, що є характеристикою когнітивного мислення, з віком пацієнтів, рівнями реактивної та особистісної тривоги, інтраопераційними показниками BIS-індексу, доопераційними рівнями малонового діальдегуду, післяопераційними рівнями ІЛ-18, продуктів перекисного окислення білків і ліпідів у крові, а точність виконання цього тесту продемонструвала корелятивні зв'язки також із тривалістю та глибиною інтраопераційної керованої гіпотензії та доопераційними рівнями ІЛ-18 у крові.

Наявність змін у 2 або більше нейропсихологічних тестах через 7 днів після операції (n=31) прямо корелювала з більш старшим віком пацієнтів ($r=0,554$; $p<0,001$), наявністю в анамнезі оперативних втручань ($r=0,416$; $p<0,001$), тривалістю операції ($r=0,232$; $p=0,009$), анестезії ($r=0,232$; $p=0,009$), інтраопераційної керованої гіпотензії ($r=0,235$; $p=0,011$), показником BIS-моніторингу ($r=0,40$; $p<0,001$), збільшенням концентрації карбонільних груп протеїнів після операції ($r=0,186$; $p=0,36$), збільшенням до- та післяопераційних рівнів ІЛ-18 у крові ($r=0,199$; $p=0,025$ та $r=0,689$; $p<0,001$ відповідно), а також з'ясовано невисокий коефіцієнт зворотної кореляції між змінами у 2 або більше оцінках когнітивних функцій та низьким

рівнем освіти (r= -0,189; p=0,033). Не встановлено кореляції між оцінками за шкалою тривоги Спілбергера-Ханіна або шкалою депресії Бека та ранньою ПОКД .

Кореляційний аналіз (за Spearman) дозволив вивчити отримані достовірні предиктори для виявлення взаємозалежних змінних. Після цього за допомогою аналізу ROC-кривих для кількісних змінних ми визначили точки відсікання (Cut off) (діаграми), для кожного показника нами представлені значення площі під кривою та обчислених точок відсікання. Ґрунтуючись на отриманих данних був проведений мультиваріантний регресійний аналіз, де в якості бінарної залежної змінної розглядали зміни показників 2-х і більше нейропсихологічних тестів на 10% і більше від вихідного рівня на 7-ий день після операції, а в якості незалежних змінних використовували в різних в комбінаціях наведені вище предиктори. Відбір незалежних змінних для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей параметрів в підгрупах з ранньою ПОКД (n=31) і без такої (n=96), а також вивчення характеру і сили взаємозв’язку між цими параметрами.

Згідно з результатами проведеного мультиваріантного регресійного аналізу факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному періоді, є: вік пацієнтів ≥ 55,5 років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом ≥ 50,5.

Таким чином, результати нашого дослідження та результати міжнародних проспективних рандомізованих контрольованих досліджень International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction (ISPOCD 1 та ISPOCD 2) однозначно свідчать про те, що ризик розвитку розладів когнітивних функції збільшується з віком [158, 190]. Крім цього, в дослідженні ISPOCD 1 [158], як і в нашому дослідженні виявлено асоціацію ПОКД із низьким рівнем освіти та повторним оперативним втручанням в умовах загальної анестезії.

У літературі можна знайти підтвердження того, що гіпотензивна анестезія пов'язана з ризиком зниження перфузія важливих органів і тканин, зокрема, головного мозку [58]. Проте, існують і дослідження, в яких продемонстровано

відсутність відмінностей у частоті ПОКД між групами гіпотензивної та нормотензивної анестезії [89], адже після операції пацієнти можуть зазнати зниження когнітивних функцій через різноманітні причини, зокрема, остаточну дію анестетиків, післяопераційний біль, запальну або метаболічну стресову відповідь, асоційовану з оперативним втручанням, тривалістю наркозу, наявністю післяопераційної інфекція і т.п. Як і в дослідженні S. Nowak et al. (2016) ми не виявили статистично значущого впливу ступеня контрольованої інтраопераційної гіпотензії на результати психометричних тестів [185]. Натомість, як було показано вище, результат мультиваріантного регресійного аналізу свідить що тривала (≥ 86,5 хвилин) керована інтраопераційна гіпотензія є фактором ризику ранньої ПОКД.

У результаті дослідження отримано неочікуване спостереження: частота ранньої ПОКД була істотно нижчою у пацієнтів, які перенесли більш глибоку анестезію з цільовим BIS-індексом у межах 40-50; частота розвитку ПОКД склала 11,8% (8/68) при цільовому BIS-індексу 40-50 проти 38,9% (23/59) при цільовому BIS-індексу 50-60 ($p<0,001$). Проте, цей факт співвідноситься з деякими результатами попередніх досліджень у цій галузі [185, 54], хоча більшість дослідників, навпаки, констатують зв'язок між виникненням ПОКД і показниками інтраопераційного BIS моніторингу меншими за 40 [24, 33].

У багатьох роботах описано кореляцію зниження когнітивної функції з реактивними формами кисню та окислювальним стресом [125]. Також одним із найбільш обговорюваним механізмом патогенезу ПОКД є розвиток системної запальної реакції [154]. У нашому дослідженні у пацієнтів із ПОКД виявлено достовірне підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-18 та маркерів окисної пероксидації білків та ліпідів, а значимість цього була підтверджена односпрямованим підвищенням рівня маркером нейронального ушкодження – нейронспецифічної енолази. Проте проведений множинний регресійний аналіз не підтвердив зв'язку між когнітивним станом та рівнями у крові малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів та ІЛ-18, що ймовірно пояснюється їх взаємозв'язком із іншими незалежними змінними, включеними в цей аналіз.

Наступним етапом при проведенні аналізу виявили предиктори розвитку пізньої ПОКД, інцидентність якої після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії серед аналізованих хворих становила 14/127 (11,0%).

Для проведення мультиваріантного регресійного аналізу можливих предикторів розвитку пізньої післяопераційної когнітивної дисфункції відбір незалежних змінних для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей для всіх анамнестичних, клініко-демографічних і лабораторних параметрів в групах з пізньою ПОКД та без такої, а також вивчення характеру та сили взаємозв'язку між цими параметрами за допомогою непараметричного кореляційного аналізу (за Spearman).

При проведенні мультиваріантного регресійного аналізу в якості бінарної залежної змінної розглядали зміни показників 2-х і більше нейропсихологічних тестів на 10% і більше від вихідного рівня через 3 місяці після оперативного втручання, а в якості незалежних змінних, як і для загального масиву пацієнтів без диференціації ПОКД на ранню і пізню, використовували в різних в комбінаціях наведені вище предиктори. Їх відбір для включення в модель проводився на підставі оцінки статистичної значущості відмінностей для всіх аналізованих у дисертаційному дослідженні параметрів в підгрупах із пізньою ПОКД (n=14) і без такої (n=82), а також вивчення характеру та сили взаємозв’язку між цими параметрами.

Згідно з отриманими даними, єдиними факторами, що свідчать про окремий ймовірний ризик розвитку пізніх (протягом 3-х місяців після операції) ПОКД виявилися лише вік пацієнтів ≥ 55,5 років та рівень прозапального ІЛ-18 ≥ 43,35 пг/мл у післяопераційному періоді.

Таким чином, ПОКД є досить поширеним (частота ~39,4%) і серйозним ускладненням отоларингологічних оперативних втручань, що виконуються в умовах інтраопераційної керованої артеріальної гіпотензії. Вона пов’язана з широким спектром хірургічних, анестезіологічних та особистісних факторів, може самостійно або в комплексі з іншими пов’язаними чинниками збільшувати тривалість

перебування у лікарні, знижувати якість життя та задоволеність лікуванням у цілому, призводити до обмеження соціальної реабілітації, в професійній сфері, особливо, якщо робота пов’язана з інтелектуальним навантаженням [28, 190]. Тому одним із найважлишім аспектів, який може допомогти знизити частоту виникнення ПОКД є її профілактика. Призначення холіну альфосцерату в періопераційному періоді є одним із ефективних методів запобігання розвитку ПОКД, а його комбінація з етилметилгідроксипіридину сукцинатом перевершувала монотерапію холіну альфосцератом за більшістю застосованих нейропсихологічних тестів та сприяла найбільш істотному зменшенню частоти ПОКД (СШ: 0,22; 95% ДІ:[0,06-0,77]). Враховуючи багатофакторність патофізіології ПОКД, її профілактика повинна розпочинатися до операції та продовжуватися впродовж раннього післяопераційного періоду, об’єднуючи корекцію модифікованих факторів ризику, зокрема, контроль глибини анестезії, тривалості керованої інтраопераційної гіпотензії, а також максимальну мінімізацію операційного стресу як джерела масивного вивільнення медіаторів запалення.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів нейропсихологічного тестування та клініко-лабораторного дослідження перебігу раннього післяопераційного періоду у отоларингологічних хворих після оперативного втручання та загальної анестезії в умовах інтраопераційної керованої гіпотензії, а також обґрунтовано додавання до комплексу анестезіологічного забезпечення препаратів із нейропротекторною дією та антиоксидантними властивостями – холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат, для зниження ризику розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції.

1. За відсутності профілактичної церебропротекції частота виникнення когнітивної дисфункції у отоларингологічних пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в умовах гіпотензивної загальної анестезії, на 7-й день після оперативного втручання склала 39,4%, у 18,2% ПОКД зберігалася протягом 3 місяців після операції.

2. Встановлено, що в доопераційному періоді у отоларингологічних пацієнтів різною мірою спостерігається підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, порушення редокс-статусу протеїнів, зниження антиоксидантного захисту. Операційний стрес та гіпотензивна загальна анестезія поглиблюють порушення в цій системі, що визначає важливу роль вільнорадикальних форм кисню та продуктів перекисного окислення ліпідів у патогенезі розвитку ПОКД. Наявність ПОКД супроводжується більш істотним зростанням рівнів продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів (на 9,7% та 14,4%, $p<0,01$) та зниженням активності ензиму антиоксидантної ланки – супероксиддисмутази на 13,3% ($p<0,05$), у порівнянні із пацієнтами без ПОКД.

3. Факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному період є вік пацієнтів ≥ 55,5 років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії ≥ 86,5 хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом ≥ 50,5. Факторами ризику виникнення пізніх ПОКД є лише вік пацієнтів ≥ 55,5 років та рівень ІЛ-18 ≥ 43,35 пг/мл у післяопераційному періоді.

4. Періопераційне застосування препарату холіну альфосцерату скорочує в 1,8 рази час пробудження та час перебування хворого на ШВЛ (екстубація пацієнта) ($p<0,001$), у цих пацієнтів була значно нижчою, ніж у групі порівняння частота виявлення через 7 днів та через 3 місяці після операції погіршення короткострокової пам'яті (за тестом Лурія) (СШ: 0,18; 95% ДІ:[0,06-0,57] і СШ: 0,24; 95% ДІ:[0,08-0,72], відповідно), уваги, швидкості мислення та координації (за Trial Making Test) (СШ: 0,30; 95% ДІ:[0,11-0,87] і СШ: 0,30; 95% ДІ:[0,11-0,87]), тривалості опрацювання пацієнтами інформації на колірні стимули (за тестом Струпа) ($p=0,001$ і СШ: 0,27; 95% ДІ:[0,08-0,89]). Частота виникнення ранньої ПОКД у пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат, становила відповідно 16,7%, що було на 22,7% менше, ніж у групі контрою (СШ: 0,31; 95% ДІ:[0,09-0,99]), а призначення холін альфосцерату в комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом знижує виникнення ранньої ПОКД на 26,9% (до 12,5% проти 39,4% у групі контролю; СШ: 0,22; 95% ДІ:[0,06-0,77]). Достовірного впливу періопераційної профілактичної медикації на частоту пізньої ПОКД через 3 місяці після операції не доведено.

5. Призначення етилметилгідроксипіридину сукцинату дозволило достовірно зменшити інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (зі зниженням рівня малонового діальдегіду в 2 рази та карбонільних груп білків на 28,7%, $p<0,01$) та збільшити активність антиоксидантного ферменту – супероксиддисмутази в 1,8 рази ($p<0,001$). Застосування холіну альфосцерату супроводжувалось зменшенням активності вільнорадикального окиснення ліпідів і білків (за цими ефектами холіну альфосцерат значно поступався етилметилгідроксипіридину сукцинату – рівень малонового діальдегіду знизився на 16,6%, карбонільних груп білків на 14,6%, $p<0,05$) і не впливало на стан антиоксидантної системи (активність супероксиддисмутази). Комбіноване застосування цих препаратів було найбільш ефективним щодо зменшення активності пероксидації ліпідів – дієнових кон'югатів у 1,8 рази, малонового діальдегіду в 2,4 рази, карбонільних груп протеїнів у 2,2 рази ($p<0,001$). У цих пацієнтів рівень SH-груп протеїнів та активність супероксиддисмутази були відповідно на 23% та 1,5 рази більшими, ніж у доопераційному періоді ($p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою профілактики когнітивних дисфункцій після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії доцільно ввести у схему періопераційної медикації цієї категорії пацієнтів нейропротекторний препарат, похідний екзогенного холіну – Холіну альфосцерат, який застосовується дозою 1000 мг внутрішньовенно за 20 хвилин до завершення оперативного втручання та 1000 мг внутрішньовенно через 24 години після операції.

2. З метою зменшення вираженості оксидативного стресу, спричиненого інтраопераційною керованою артеріальною гіпотензією, запропоновано комбінувати Холіну альфосцерат із антиоксидантним препаратом – Етилметилгідроксипіридину сукцинатом, який починає вводитися під час операції по завершенню введення препарату для керованої гіпотензії дозою 300 мг у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно зі швидкістю 40-60 крапель на хвилину, потім – в/м по 100 мг 2 рази на добу. Курс лікування – 3 дні.

3. Пацієнти, які готуються до отоларингологічного оперативного втручання в умовах гіпотензивної загальної анестезії, мають бути оцінені відносно можливо наявного порушення когнітивних функцій у доопераційному періоді. Задля оцінювання пізнавальних функцій (пам’яті, уваги, гнозису, праксису, мислення) таких пацієнтів доцільно застосовувати батарею нейропсихологічних тестів, що дозволяє всебічно оцінити когнітивний стан хворого.

4. Отоларингологічних пацієнтів віком $\geq$ 55,5 років, із низьким рівнем освіти, наявністю оперативних втручань в анамнезі, тривалістю керованої інтраопераційної гіпотензії $\geq$ 86,5 хвилин, глибиною інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом $\geq$ 50,5 та післяопераційним рівнем ІЛ-18 $\geq$ 43,35 пг/мл доцільно вважати групою ризику розвитку післяопераційних когнітивних дисфункцій у разі застосування гіпотензивної загальної анестезії.

5. Задля профілактики виникнення післяопераційних когнітивних порушень доцільно здійснювати контроль за рівнем глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації з підтриманням значень BIS-індексу в межах 40-50 та не

перевищувати тривалість керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії ≥ 86,5 хвилин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Альманах психологических тестов* // Корректурная проба (Тест Бурдона). М., 1995, С.107-111.
2. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорная Е.А. и соавт. Нейропротекция и нейропластичность. — Киев: *Логос*, 2015. — 510 с.
3. Бехтерева Н.П. Магия мозга и лабиринты жизни: Дополненное издание. — М.; СПб.: *АСТ; Сова*, 2013. — 384 с.
4. Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств // *Анестезиология и реаниматология*. — 2009. — № 3. — С. 20–23.
5. Бондар Р.А., Дацюк О.І., Титаренко Н.В., Костюченко А.В. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфунції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. *Медицина неотложных состояний.* 2020. – № 5. – С. 86-92.
6. Бондар Р. А. Аналіз впливу клініко-лабораторних факторів на розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах гіпотензивної загальної анестезії. *Медицина неотложных состояний*. 2020. – № 6. – С. 109-115.
7. Веревкина И. В., А. И. Точилкин, Н. А. Попова; под. ред. В.Н. Ореховича// Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5’-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) кислоты / Современные методы в биохимии. Москва : *Медицина*, 1977, С. 223-228.
8. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983;3:33-35.
9. Дацюк О.І., Бондар Р.А., Костюченко А.В., Титаренко Н.В. Патогенетична значущість оксидативного стресу в формуванні

післяопераційних когнітивних порушень у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. *Медицина неотложных состояний*. 2019; 6(101):34-39.

10. Дацюк О.І., Бондар Р.А., Титаренко Н.В. Корекція когнітивної дисфункції у хворих після оториноларингологічних оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Медицина невідкладних станів*. –2019. – №2 (97). – С. 198-199.
11. Дацюк О.І., Бондар Р.А., Титаренко Н.В., Костюченко А.В. Вивчення впливу холіну альфосцерату на перебіг раннього післяопераційного періоду у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. *East European Scientific Journal*. 2019; 6(46): С.-11-16.
12. Дубівська С.С., Григоров Ю. Б. Віддалені наслідки післяопераційної когнітивної дисфункції. *Вісник проблем біології і медицини*. - 2019. - Вип. 3. - С. 93-97
13. Дума С.Н., Рагино Ю.И. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений. *Трудный пациент*. 2011;4:28-36.
14. Женило В.М., Акименко Т.И., Здирук С.В., Сорочинский М.А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; №4: URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id
15. Заічко Н.В. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індометацином, німесулідом // *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2003. № 7(2/2). С. 664-666.
16. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций как медико–социальная проблема // *Доктор*. — 2006. — № 5. — С. 19–23.

17. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения и метаболический синдром // Доктор.Ру. *Неврология Психиатрия*. 2016. № 4 (121). С. 14–21.
18. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А, Морозова Ю.А. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Поликлиника* 2/2017:73-78.
19. Клигуленко Е.Н. Влияние фармакологической нейропротекции на исходы острой тяжелой черепно-мозговой травмы / Е.Н. Клигуленко, Е.А. Емельянова // *Сб. материалов Всероссийского конгресса анестезиологии и реаниматологии* / Под ред. Ю.С. Полушина. — СПб., 2008. — С. 151-152.
20. Клигуненко Е.Н., Дзяк Л.А., Площенко Ю.А. и соавт. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии *(методические рекомендации)*. — Дніпропетровськ, 2008. — 43 с.
21. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело.* 1989;7:8-10.
22. Костюк В.А., А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина / *Вопросы медицинской химии*. 1990. № 2. С. 88-91.
23. Лісний І.І. Воробйова Л.І. Бєлка К.Ю. Клімчук Л.В. Післяопераційна когнітивна дисфункція у жінок середнього віку: інцидентність та методи профілактики. *Клиническая онокология.* 2013;2(10):1-4.
24. Лоскутов О. А., С. Н. Судакевич, А. Н. Дружина, И. П. Шлапак, Б. М. Тодуров Глубина анестезии и послеоперационные когнитивные дисфункции. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.* – 2013. – № 2Д. – С. 305-309

25. Мурашко Н.К., Паенок А.В., Шкляева О.П. и соавт. Алгоритм диагностики и лечения когнитивных нарушений: *Метод. реком*. — Киев, 2013. — 16 с.
26. Мяловицька О.А., Трепет Г.С., Синицький І.В., Нейропсихологічні порушення при ізольованих інфарктах мозочка та їх діагностика з використанням тесту Струпа. *Український вісник психоневрології* – том 23, вип. 1(82)- 2015.
27. Никонов В.В., Савицкая И.В., Нудьга А.Н. и соавт. Постгипоксическая энцефалопатия: возможности коррекции // *Медицина неотложных состояний*. — 2008. — № 4(17). — С. 65–71.
28. Новицкая-Усенко ЛВ. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний.* 2017; №4 (83):9-15.
29. Осьодло В.І., Зубовський Д.С., Адаптація україномовної версії «Шкали депресії цкнтру епідеміологічних досліджень». *Вісник Національного університету оборони України* 3 (46), 2015.- 232-236.
30. Семененко А.И., Сурсаєв Ю.Е., Дацюк А.И., Семененко Н.О. Изучение влияния глиятона® (холина альфосцерата) на течение послеоперационного периода у больных после общей анестезии // *Медицина неотложных состояний.* — 2016. — № 2. — С. 75–78.
31. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Княз В.С. Патогенетические подходы к терапии когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии*, 7, 2016:85-94
32. Стаднік С.М. Когнітивна дисфункція в практиці терапевта і кардіолога // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — 2016. — № 1. — С. 35–40.
33. Судакевич С. М., О. А. Лоскутов, І. П. Шлапак, О. К. Носовець, Б. М. Тодуров Залежність виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції від глибини анестезії у хворих після коронарного шунтування. *Клінічна хірургія.* – 2018. – № 11. – С. 46-49.

34. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Фармакотерапия когнитивных нарушений различного генеза: современное состояние и перспективные направления. *Русский медицинский журнал*. 2014;22:1613-1617.
35. Фесенко У.А., Хижняк К.А. Проблема когнітивних дисфункцій в анестезіології. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2012;2:47-59.
36. Фещенко Ю. І., Мостовой Ю. М., Бабійчук Ю. В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOSSF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою // *Український пульмонологічний журнал*. 2002. № 3. С. 9-11.
37. Ханін Ю. Л. Особистісні та соціально-психологічні опитувальники в прикладних дослідженнях: проблеми і перспективи // *Соціальна психологія і суспільна практика* / під ред. Є. В. Шорохової. М., 1985.
38. Херсонский Б. Г. Метод пиктограмм в психодиагностике — С-П: *Речь,* 2003.
39. Хромов А.И. Опыт применения "теста Струпа" в диагностике внимания у детей и подростков с психическими заболеваниями. *Психологическая диагностика*, том 14, вип. 2, 2017.- 71-95.
40. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). — *Красноярск,* 2005. — 95 с.
41. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции // *Неврологический журнал.* — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 41–47
42. Шнайдер НА. Постоперационная когнитивная дисфункция. *Невролог. журн.* 2005; №10(4): 37-43.
43. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2006. – №5. – С. 47–49.
44. Шокин М.Н., Власов А.П., Ховряков А.В. Клинико-лабораторные эффекты Мексидола при черепно-мозговой травме // *Вестник новых*

медицинских технологий. Электронное издание 2011; URL: https://medtsu. tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/3529.pdf

45. Ясюкова Л.А. Прогноз и профилактика проблем о бучения в начальной школе. – *СПб: ИМАТОН*, 2006. – 204с.
46. Abdul–Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* (2015) 51:966–79. 10.1007/s12035–014–8752–3
47. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS, ISPOCD2 Investigators. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2004 Oct; 101(4):855–61.
48. Abrahamov D, Levran O, Naparstek S, et al. Blood–brain barrier disruption after cardiopulmonary bypass: diagnosis and correlation to cognition. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:161–169.
49. Adami C, Bianchi R, Pula G, Donato R. S100B–stimulated NO production by BV–2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. *Biochim Biophys Acta* (2004) 1742:169–77. 10.1016/j.bbamcr.2004.09.008
50. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine.* 2018;37:547–56.
51. Alboni S, Cervia D, Sugama S, Conti B (2010) Interleukin 18 in the CNS. *J Neuroinflammation* 7: 9
52. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ (2005) Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 5: 629 – 640
53. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5®)*, American Psychiatric Pub. Arlington, VA: American Psychiatric Association, (2013).
54. An J, Fang Q, Huang C, Qian X, Fan T, Lin Y, Guo Q. Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decom- pression for facial spasm. Journal of

Neurosurgical Anesthesiology. 2011 Jan; 23(1): 12-7. doi: 10.1097/ANA.0b013e3181f59db4.

55. Anckarsäter R, Anckarsäter H, Bromander S, Blennow K, Wass C, Zetterberg H. Non–neurological surgery and cerebrospinal fluid biomarkers for neuronal and astroglial integrity. *J Neural Transm* (Vienna). 2014;121:649–653
56. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *New England Journal of Medicine* 2011;365(7):591-600.
57. Awada HN, Luna IE, Kehlet H, Wede HR, Hoevsgaard SJ, Aasvang EK. Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty - but potentially related to opioid use. *J Clin Anesth*. 2019;57:80–6.
58. Barak M, Yoav L, Abu el-Naaj I. Hypotensive anesthesia versus normotensive anesthesia during major maxillofacial surgery: a review of the literature. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:480728. doi: 10.1155/2015/480728.
59. Bayram H, Hidiroglu M, Cetin L, Kucuker A, Iriz E, Uguz E, et al. . Comparing S–100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients undergoing on–pump and off–pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res.* (2013) 182:198–202. 10.1016/j.jss.2012.10.047
60. Beck A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression //Archives of general psychiatry. – 1961. – Т. 4. – №. 6. – С. 561-571. (32)
61. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* (1955) 269:259–63.
62. Benatti A et al (2013) Cochlear implantation in the elderly: surgical and hearing outcomes. *BMC Surg* 13(Suppl 2):S1
63. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. . Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. *Anesthesiol Clin.* (2015) 33:517–50. 10.1016/j.anclin.2015.05.008

64. Berger M, Nadler JW, Friedman A, McDonagh DL, Bennett ER, Cooter M, et al. . The effect of propofol versus isoflurane anesthesia on human cerebrospinal fluid markers of alzheimer's disease: results of a randomized trial. *J Alzheimers Dis.* (2016) 52:1299–310. 10.3233/JAD–151190

65. Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathew JP. Neurocognitive function after cardiac surgery: from phenotypes to mechanisms. *Anesthesiology* (2018) 129:829–51. 10.1097/ALN.0000000000002194

66. Berger M, Schenning KJ, Brown CH 4th, et al. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg* 2018; 127(6):1406-13.

67. Bhurtel, S., Katila, N., Neupane, S., Srivastav, S., Park, P. H., and Choi, D. Y. (2018). Methylene blue protects dopaminergic neurons against MPTP-induced neurotoxicity by upregulating brain-derived neurotrophic factor. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1431, 58–71. doi: 10.1111/nyas.13870

68. Bi, J., Shan, W., Luo, A., and Zuo, Z. (2017). Critical role of matrix metallopeptidase 9 in postoperative cognitive dysfunction and age-dependent cognitive decline. *Oncotarget* 8, 51817–51829. doi: 10.18632/oncotarget.15545

69. Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HWGM. Neuronal ‘On’ and ‘Off’ signals control microglia. *Trends Neurosci*. (2007) 30:596–602. 10.1016/j.tins.2007.08.007

70. Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, Gede N, Hegyi P, Varga G, et al. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0229018.

71. Borges J, Moreira J, Moreira A, Santos A, Abelha FJ. Impact of postoperative cognitive decline in quality of life: a prospective study. *Rev Bras Anestesiol*. 2017 Jul-Aug;67(4):362-369.

72. Brand N, Jolles J: Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol* 1985; 112:201–10Brand, N Jolles, J
73. Brown C 4th, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth*. 2016 Dec; 117(suppl 3):iii52–iii6.
74. Buvanendran A , Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, et al. . Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* (2006) 104:403–10.
75. Carr ZJ, Cios TJ, Potter KF, Swick JT. Does dexmedetomidine ameliorate postoperative cognitive dysfunction? a brief review of the recent literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:64.
76. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial Group. BIS–guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013 Jan; 25(1):33–42.
77. Chen F, Duan G, Wu Z, Zuo Z, Li H. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta–analysis. *BMJ Open.* 2017 Oct 11; 7(10):e014629.
78. Chen W, Liu B, Zhang F, Xue P, Cui R, Lei W. The effects of dexmedetomidine on post–operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med*. (2015) 8:4601–5.
79. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. . Role of interleukin–1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol.* (2010) 68:360–8. 10.1002/ana.22082
80. Claes, A.J., de Backer, S., Van de Heyning, P. et al. Postoperative cognitive dysfunction after cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275, 1419–1427 (2018).
81. Coelho DH et al (2009) Cochlear implantation is associated with minimal anesthetic risk in the elderly. *Laryngoscope* 119(2):355–358
82. Cole DJ, Kharasch ED. Postoperative Brain Function: Toward a Better

Understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology* 2018; 129 (5): 861-3.

83. Cosetti MK, Lalwani AK (2015) Is cochlear implantation safe and effective in the elderly? *Laryngoscope* 125(6):1279–1281
84. Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC, et al. . Poor performance on a preoperative cognitive screening test predicts postoperative complications in older orthopedic surgical patients. *Anesthesiology* (2017) 127:765–74. 10.1097/ALN.0000000000001859
85. Cunningham EL, McGuinness B, McAuley DF, et al. CSF betaamyloid 1–42 concentration predicts delirium following elective arthroplasty surgery in an observational cohort study. *Ann Surg.* 2018 [Epub ahead of print]
86. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology.* 2019;131:477–91.
87. De Cosmo G, Sessa F, Fiorini F, Congedo E. Effect of remifentanil and fentanyl on postoperative cognitive function and cytokines level in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2016 Dec; 35():40–46.
88. Dong H, Zhang X, Qian Y. Mast cells and neuroinflammation. *Med Sci Monit Basic Res.* (2014) 20:200–6. 10.12659/MSMBR.893093
89. Eckenhoff JE, Compton JR, Larson A, Durh MB, Davies RM. Assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements. *Lancent.* 1964 Oct 3;2(7362):711-4. doi: 10.1016/s0140-6736(64)92539-5.
90. Edwards ML, Bause GS. From dental to mental institutions: an american dentist and a british psychiatrist highlight insanity following nitrous–oxide administration. *J Anesth Hist.* (2018) 4:133–4. 10.1016/j.janh.2018.02.002
91. Esses G, Andreopoulos E, Lin HM, Arya S, Deiner S. A comparison of three frailty indices in predicting morbidity and mortality after on–pump aortic valve replacement. *Anesth Analg.* (2018) 126:39–45.

92. Evered L 1, Scott DA, Silbert B. Cognitive decline associated with anesthesia and surgery in the elderly. *Curr Opin Psychiatry* (2017) 30:220–6.

93. Evered L 2, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg.* (2011) 112:1179–85.

94. Evered L 4, Silbert B, Knopman D, Scott D, DeKosky S, Rasmussen L, et al. . Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth.* (2018) 121:1005–12.

95. Evered L 5, Silbert B, Scott DA, Ames D, Maruff P, Blennow K. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2016;124:353–361.

96. Evered L 6, Silbert B, Scott DA, Zetterberg H, Blennow K. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies. *JAMA Neurol.* 2018;75:542–547

97. Evered LA 3, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg.* (2018) 127:496–505.

98. Feinkohl, G. Winterer, C.D. Spies, T. Pischon Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction.-Dtsch Arztebl Int, 114 (2017), pp. 110-117 Goto T, Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J Anesthes*. (2014) 28:242–8.

99. Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, Lutrin D, Maze M, Koliwad SK. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI Insight* (2017) 2:e91229. 10.1172/jci.insight.91229

100. Forsberg A, Cervenka S, Jonsson Fagerlund M, et al. The immune response of the human brain to abdominal surgery. *Ann Neurol.* 2017;81:572–582

101. Frost JL, Schafer DP. Microglia: architects of the developing nervous system. *Trends Cell Biol.* (2016) 26:587–97.

102. Futier E, Constantin J–M, Paugam–Burtz C, et al. A trial of intraoperative low–tidal–volume ventilation in abdominal surgery. *Survey of Anesthesiology*. 2014;58(4):169–171.

103. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral Index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997;87(4):808-15.

104. Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C, Brusa L, Panella M, Talarico G, et al. . A case–control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci.* (2002) 23:11–4. 10.1007/s100720200017

105. Glumac, S. Kardum, G. Karanovic N. Postoperative cognitive decline after cardiac surgery: a narrative review of current knowledge in 2019 *Med Sci Monit*, 25 (2019), pp. 3262-3270

106. Hall DE, Arya S, Schmid KK, Blaser C, Carlson MA, Bailey TL, et al. . Development and initial validation of the risk analysis index for measuring frailty in surgical populations. *JAMA Surg*. (2017) 152:175–82.

107. Hall DE, Arya S, Schmid KK, Carlson MA, Lavedan P, Bailey TL, et al. . Association of a frailty screening initiative with postoperative survival at 30:180, and 365 Days. *JAMA Surg*. (2017) 152:233–40.

108. Hammond, F. M., Sherer, M., Malec, J. F., Zafonte, R. D., Dikmen, S., Bogner, J., et al. (2018). Amantadine did not positively impact cognition in chronic traumatic brain injury: a multi-site, randomized, controlled trial. J. *Neurotrauma* 35, 2298–2305.

109. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, Teo P, Beasley MB, Leboeuf M, et al. . Tissue–resident macrophages self–maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity* (2013) 38:792–804.

110. Helkala EL, Kivipelto M, Hallikainen M, Alhainen K, Heinonen H, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Usefulness of repeated presentation of

Mini–Mental State Examination as a diagnostic procedure—a population–based study. *Acta Neurol Scand*. 2002 Dec; 106(6):341–6.

111. Hem S, Albite R, Loresi M, Rasmussen J, Ajler P, Yampolsky C, et al. . Pathological changes of the hippocampus and cognitive dysfunction following frontal lobe surgery in a rat model. *Acta Neurochirurg.* (2016) 158:2163–71. 10.1007/s00701–016–2938–6

112. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol*. (2014) 14:463–77. 10.1038/nri3705

113. Heneka MT, McManus RM, Latz E (2018) Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 19: 610 – 621

114. Hirsch J, Vacas S, Terrando N, Yuan M, Sands LP, Kramer J, et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *J Neuroinflammat.* (2016) 13:211. 10.1186/s12974–016–0681–9

115. Hou R, Wang H, Chen L, Qiu Y, Li S. POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs. light anesthesia: a randomized controlled trial. *Brain Behav.* (2018) 8:e00910. 10.1002/brb3.910

116. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Heineman E, Izaks GJ, van Leeuwen BL. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: how to bridge the gap between clinical and pre–clinical perspectives. *Brain Behav Immunity* (2012) 26:1169–79.

117. Hovens IB, van Leeuwen BL, Nyakas C, Heineman E, van der Zee EA, Schoemaker RG. Prior infection exacerbates postoperative cognitive dysfunction in aged rats. Am J Physiol. Regul Integr. *Compar Physiol.* (2015) 309:R148–59.

118. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS. Postoperative delirium and short–term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary

artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (2011) 25:811–6. 10.1053/j.jvca.2010.05.003

119. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Pagel PS. Metabolic syndrome exacerbates short–term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (2011) 25:282–7. 10.1053/j.jvca.2010.06.008

120. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96:17–42

121. Indu Kapoor, Hemanshu Prabhakar, Charu Mahajan. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Indian J Crit Care Med.* 2019 Jun; 23(Suppl 2): S162–S164.

122. Ji M–H, Yuan H–M, Zhang G–F, Li X–M, Dong L, Li W–Y, et al. . Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip–replacement surgery. *J Anesth.* (2013) 27:236–42.

123. Jildenstål PK, Hallén JL, Rawal N, Berggren L. Does depth of anesthesia influence postoperative cognitive dysfunction or inflammatory response following major ENT surgery? *J Anesth Clin Res*. 2012;3(6):220–220.

124. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. Br J Anaesth. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth* 2001;87(4):608–24.

125. Jungwirth B, Zieglgänsberger W, Kochs E, Rammes G. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Mini Rev Med Chem*. 2009 Dec; 9(14):1568–79.

126. Kadoi Y., Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *J. of Anesthesia.* – 2007. – Vol. 21, №3.

127. Kalb A, von Haefen C, Sifringer M, Tegethoff A, Paeschke N, Kostova M, et al. . Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and –degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. *PLoS ONE* (2013) 8:e62679. 10.1371/journal.pone.0062679

128. Kálmán J, Juhász A, Bogáts G, et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Int.* 2006;48:177–180

129. Kant IMJ, de Bresser J, van Montfort SJT, Slooter AJC, Hendrikse J. MRI markers of neurodegenerative and neurovascular changes in relation to postoperative delirium and postoperative cognitive decline. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25:1048–1061

130. Kapila AK, Watts HR, Wang T, Ma D. The impact of surgery and anesthesia on post–operative cognitive decline and Alzheimer's disease development: biomarkers and preventive strategies. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41(1):1–13.

131. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Elevated plasma levels of interleukin–6, interleukin–8, and granulocyte colony–stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 1997;9:293–298.

132. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg.* 1991 Dec; 34(6):565–7.

133. Khan S, Gatt M, Horgan A, et al. ASGBI: Issues in professional practise guidelines for implementation of enhanced recovery protocols. *ASGBI*, London: 2009. [Accessed October 31, 2018]. Available from: http://www.asgbi.org.uk/en/publications/issues_in_professional_practice.cfm

134. Kim van Sinderen, Lothar A. Schwarte, and Patrick Schober. Diagnostic Criteria of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Focused Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract*. 2020; 2020: 7384394. Published online 2020 Nov 16. doi: 10.1155/2020/7384394

135. Kim, J. Shim, J.K. Song, J.W. Kim, E.K. Kwak Y.L. Postoperative cognitive dysfunction and the change of regional cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing spinal surgery.-*Anesth Anal*, 123 (2016), pp. 436-444

136. Klinger RY, James OG, Borges–Neto S, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Study Group; Neurologic Outcomes Research Group (NORG). 18F–florbetapir positron emission tomography–determined cerebral β–amyloid deposition and neurocognitive performance after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2018;128:728–744

137. Kunchok A, Aksamit AJ Jr, Davis JM 3rd, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor exposure and inflammatory central nervous system events. *JAMA Neurol.* 2020;77:937. - PMC - PubMed

138. Lee JH, Kam EH, Kim SY, Cheon SY, Kim EJ, Chung S, et al. Erythropoietin attenuates postoperative cognitive dysfunction by shifting macrophage activation toward the M2 phenotype. *Front Pharmacol.* (2017) 8:839. 10.3389/fphar.2017.00839

139. Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri–operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp Therapeut Med.* (2015) 10:1635–42. 10.3892/etm.2015.2726

140. Li Z, Ni C, Xia C, Jaw J, Wang Y, Cao Y, et al. . Calcineurin/nuclear factor–κB signaling mediates isoflurane–induced hippocampal neuroinflammation and subsequent cognitive impairment in aged rats. *Mol Med Rep.* (2017) 15:201–9. 10.3892/mmr.2016.5967

141. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta–analysis of observational studies. *PLoS One* (2018) 13:e0195659 10.1371/journal.pone.0195659

142. Lu X, Jin X, Yang S, Xia Y. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2018;45:55–9.

143. Lukyanova LD, Germanova EL, Tsybina TA, Chernobaeva GN. Energotropic effect of succinate-containing derivatives of 3-hydroxypyridine. // *Bull Exp Biol Med.* 2009 Oct;148(4):587-91.

144. Lundin K et al (2013) Cochlear implantation in the elderly. *Cochlear Implants Int* 14(2):92–97

145. Luo. F., Min, J., Wu, J., and Zuo, Z. (2020). Histone deacetylases may mediate surgery-induced impairment of learning, memory, and dendritic development. *Mol. Neurobiol*. 57, 3702–3711. doi: 10.1007/s12035-020-01987-2

146. Lv L, Shao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta–analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Dec; 27(12):1549–54.

147. Machado–Pereira M, Santos T, Ferreira L, Bernardino L, Ferreira R. Anti–inflammatory strategy for M2 microglial polarization using retinoic acid–loaded nanoparticles. *Med Inflammat.* (2017) 2017:6742427–11. 10.1155/2017/6742427

148. Malhi G.S., Cahill S.M., Mitchell Ph. Impact of mood, anxiety and psychotic symptoms on cognition in patients with bipolar disorders // *Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for clinicians* / J.F.Goldberg, K.E. (Eds.). Burdick. American Psychiatric Publishing, 2008. P. 89–111.

149. Mandal PK, Bhavesh NS, Chauhan VS, Fodale V. NMR investigations of amyloid–β peptide interactions with propofol at clinically relevant concentrations with and without aqueous halothane solution. *J Alzheimers Dis.* 2010; 21(4):1303–9.

150. Mandal PK, Simplaceanu V, Fodale V. Intravenous anesthetic diazepam does not induce amyloid–beta peptide oligomerization but diazepam co–administered with halothane oligomerizes amyloid–beta peptide: an NMR study. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20(1):127–34.

151. Marisa Lima, Élia Baeta, Diana Duro, Miguel Tábuas-Pereira, Daniela Valério ,Sandra Freitas Mário R. Simões, Isabel Santana. Toulouse-Piéron Cancellation Test: Normative scores for the portuguese population. *Appl Neuropsychol Adult.* 2021 May 13;1-7.doi: 10.1080/23279095.2021.1918694

152. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Ann Rev Immunol.* (2009) 27:451–83. 10.1146/annurev.immunol.021908.132532

153. Mazzone A, Gianetti J, Picano E, Bevilacqua S, Zucchelli G, Biagini A, Glauber M. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2003 Mar;18(1):3-8.

154. Meara J. G., A. J. Leather, L. Hagander et al] // Global surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development / *Lancet.* – 2015. – №386(9993). – P. 569-624.

155. Merino JG, Latour LL, Tso A, et al. Blood–brain barrier disruption after cardiac surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:518–523.

156. Miyamoto, T., Hashimoto, S., Yanamoto, H., Ikawa, M., Nakano, Y., Sekiyama, T., et al. (2018). Response of brain-derived neurotrophic factor to combining cognitive and physical exercise. *Eur. J. Sport Sci*. 18, 1119–1127.

157. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. . Long–term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* (1998) 351:857–61.

158. Monk T. Older surgical patients at greater risk for developing cognitive problems // *HealthNewsDigest.com*. – 2008.

159. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. . Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* (2008) 108:18–30.

160. Moskven E, Bourassa–Moreau Md MFE, Charest–Morin R, Flexman A, Street J. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in

adult spine surgery. A systematic review of the literature. *Spine J.* (2018) 18:2354–69.

161. Mrkobrada, M. Chan, M.T.V. Cowan, D. Campbell, D. Wang, C.Y. Torres, D. et al. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study.- *Lancet*, 394 (2019), pp. 1022-1029

162. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1995 May; 59(5):1289–95.

163. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9423):1757-63.

164. Neerland BE, Hall RJ, Seljeflot I, et al. Associations between delirium and preoperative cerebrospinal fluid C–reactive protein, interleukin–6, and interleukin–6 receptor in individuals with acute hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1456–1463.

165. Nemeth E, Vig K, Racz K, Koritsanszky KB, Ronkay KI, Hamvas FP, Borbély C, Eory A, Merkely B, Gal J. Influence of the postoperative inflammatory response on cognitive decline in elderly patients undergoing on–pump cardiac surgery: a controlled, prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017 Aug 29; 17(1):113.

166. Netto MB, de Oliveira Junior AN, Goldim M, Mathias K, Fileti ME, da Rosa N, et al. . Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain Behav Immunity* (2018) 73:661–9. 10.1016/j.bbi.2018.07.016

167. Newman MF, Kirchner JL, Phillips–Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. . Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary–artery bypass surgery. *N Engl J Med.* (2001) 344:395–402. 10.1056/NEJM200102083440601

168. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* (2007) 106:572–90.

169. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science* (2005) 308:1314–8. 10.1126/science.1110647

170. Ntalouka MP, Arnaoutoglou E, Tzimas P. Postoperative cognitive disorders: an update. *Hippokratia*. 2018 Oct-Dec;22(4):147-154.

171. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* (1986) 64:165–70.

172. O' Brien H, Mohan H, Hare CO, Reynolds JV, Kenny RA. Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the Older Surgical Patient. *Ann Surg.* 2017 Apr; 265(4):677–691.

173. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. Curr Opin *Anaesthesiol.* 2020;33(1):101–8.

174. Ottens TH, Dieleman JM, Sauer AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ, et al. . Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* (2014) 121:492–500.

175. Öztürk S, Saçar M, Baltalarli A, Öztürk I. (2016). Effect of the type of cardiopulmonary bypass pump flow on postoperative cognitive function in patients undergoing isolated coronary artery surgery. *Anatol J Cardiol*. 16:875–80.

176. Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post–operative cognitive dysfunction. *Electron Physician.* 2017 Feb; 9(2):3768–3775.

177. Pappa, M. Theodosiadis, N. Tsounis, A. Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction.-*Electron Physician*, 9 (2017), pp. 3768-3775

178. Paredes S, Cortínez L, Contreras V, Silbert B. Post–operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non–cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 Sep; 60(8):1043–58.

179. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 264–269.

180. Paul J. E., E. Ling, C. Lalonde, L. Thabane / Deliberate hypotension in orthopedic surgery reduces blood loss and transfusion requirements: a meta-analysis of randomized controlled trials / *Can. J. Anaesth*. – 2007. – N 54 (10). – P. 799–810.

181. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta–analysis. *PLoS ONE* (2013) 8:e79624–e79610. 10.1371/journal.pone.0079624

182. Pepeu G, Giovannini MG. Cholinesterase inhibitors and memory. *Chem Biol Interact.* 2010 Sep 6; 187(1–3):403–8.

183. Pribram KH. Editorial foreword. In: Luria AR, editor; Haigh B, translator. The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology. *New York: Basic Books;* 1973

184. Quan C, Chen J, Luo Y, Zhou L, He X, Liao Y, et al. BIS- guided deep anesthesia decreases short- term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. *Brain Behav.* 2019 Apr;9(4):e01238. doi: 10.1002/brb3.1238.

185. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013 Jun; 110 Suppl 1():i98–105.

186. Raja PV, Blumenthal JA, Doraiswamy PM. Cognitive deficits following coronary artery bypass grafting: prevalence, prognosis, and therapeutic strategies. *CNS Spectr.* 2004 Oct; 9(10):763–72.

187. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. C–Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery.* 2006;140:221–226

188. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:315–30. doi: 10.1016/j.bpa.2005.10.011.

189. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al; ISPOCD2(International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:260−6.

190. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, et al. . The assessment of postoperative cognitive function. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2001) 45:275–89.

191. Reinsfelt B, Ricksten S–E, Zetterberg H, Blennow K, Fredén–Lindqvist J, Westerlind A. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood–brain barrier dysfunction in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* (2012) 94:549–55.

192. Reis HJ, de Oliveira AC, Mukhamedyarov MA, Zefirov AL, Rizvanov AA, Yalvaç ME, Teixeira AL, Janka Z, Hussain A, Vieira LB, Palotás A. Human cognitive and neuro–psychiatric bio–markers in the cardiac peri–operative patient. *Curr Mol Med.* 2014; 14(9):1155–63.

193. Reitan RM: Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain function. *Percept Mot Skills* 1958; 8:271–6Reitan, RM

194. Rempe RG, Hartz AM, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood–brain barrier: versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metabol.* (2016) 36:1481–507.

195. Robinson TN, Walston JD, Brummel NE, Deiner S, Brown CH, Kennedy M, et al. . Frailty for surgeons: review of a national institute on

aging conference on frailty for specialists. *J Am Coll Surg.* (2015) 221:1083–92.

196. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg.* (2012) 215:12–7; discussion 17–18.

197. Rothrock RJ, Steinberger JM, Badgery H, Hecht AC, Cho SK, Caridi JM, et al. . Frailty status as a predictor of 3–month cognitive and functional recovery following spinal surgery: a prospective pilot study. *Spine J.* (2019) 19:104–112.

198. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 2011;66:455−64.

199. Sanders RD, Maze M. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: can anaesthesia be therapeutic? *Eur J Anaesthesiol*. (2010) 27:3–5.

200. Saraçlı Ö, Akca AS, Atasoy N, Önder Ö, Şenormancı Ö, Kaygisız İ, Atik L. The Relationship between Quality of Life and Cognitive Functions, Anxiety and Depression among Hospitalized Elderly Patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015 Aug 31; 13(2):194–200.

201. Saraswathi Subramaniyan, PhD, and Niccolò Terrando, PhD, Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders, www.anesthesia–analgesia.org , April 2019 • Volume 128 • Number 4, p782

202. Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *La Presse Med.* (2018) 47:e73–e81. 10.1016/j.lpm.2018.03.011

203. Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int. J. Neurosci*. 2013; 123; 7: 444–449.

204. Scheeren, T.W.L. Saugel B. Management of intraoperative hypotension: Prediction, prevention and personalization J.-L. Vincent (Ed.),

Annual update in intensive care and emergency medicine 2018, Springer International Publishing, Cham (2018), pp. 89-97

205. Schrag M, Mueller C, Zabel M, Crofton A, Kirsch WM, Ghribi O, Squitti R, Perry G. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta–analysis. *Neurobiol Dis*. 2013 Nov; 59():100–10.

206. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary–artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19; 366(3):250–7.

207. Sena, L. A., & Chandel, N. S. (2012). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol. Cel., 48*(2), 158-167.

208. Sessler, D.I. Bloomstone, J.A. Aronson, S. Berry, C. Gan, T.J. Kellum, J.A. et al. Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth,* 122 (2019), pp. 563-574

209. Sethi AK, Kochhar A, Ahmad Z. Enhanced Recovery After Surgery. In: Sehgal R, Trikha A, editors. *Yearbook of Anesthesiology*–6. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2017. pp. 152–163.

210. Shinichi Nakao, Tomohisa Yamamoto, Seishi Kimura, Takashi Mino, Tatsushige Iwamoto. Brain white matter lesions and postoperative cognitive dysfunction: a review. *J Anesth.* 2019 Apr;33(2):336-340.

211. Shoair OA, Grasso Ii MP, Lahaye LA, Daniel R, Biddle CJ, Slattum PW. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: A prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:30−6.

212. Shu A–H, Wang Q, Chen X–B. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin.* (2015) 31:1883–7.

213. Silbert B, Evered L, Scott DA, McMahon S, Choong P, Ames D, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive

dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology* (2015) 122:1224–34.

214. Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth*. (2014) 113:784–91.

215. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, Lewis MS, Kalpokas M, Maruff P, et al. . A comparison of the effect of high– and low–dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. *Anesthesiology* (2006) 104:1137–45.

216. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, Pinto KO, Zeferino SP, Oses JP, et al. . S100B protein and neuron–specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol.* (2016) 33:681–9.

217. Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, Dean OM, Dodd S, Lewis M, et al. . Post–operative cognitive dysfunction_ an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neurosci Biobehav Rev.* (2018) 84:116–33.

218. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2):CD007635.

219. Spielberger, C.D.; Gorssuch, R.L.; Lushene, P.R.; Vagg, P.R.; Jacobs, G.A (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Consulting Psychologists Press (2018) 88:203–14.*

220. Sprung J, Roberts RO, Knopman DS, Olive DM, Gappa JL, Sifuentes VL, et al. . Association of mild cognitive impairment with exposure to general anesthesia for surgical and nonsurgical procedures: a population–based study. *Mayo Clin Proc.* (2016) 91:208–17.

221. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, Group I. Long–term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* (2009) 110:548–55.

222. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation*. 2004 Jul 30; 1(1):14.

223. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions // *Journal of experimental psychology.* 1935. Vol. 18, No. 6. P. 643–662.

224. Sun SH, Yang L, Sun DF, Wu Y, Han J, Liu RC, Wang LJ. Effects of vasodilator and esmolol–induced hemodynamic stability on early post–operative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized trial. *Afr Health Sci.* 2016 Dec; 16(4):1056–1066.

225. Sundström A, Marklund P, Nilsson LG, Cruts M, Adolfsson R, Van Broeckhoven C, Nyberg L. APOE influences on neuropsychological function after mild head injury: within–person comparisons. *Neurology*. 2004 Jun 8; 62(11):1963–6.

226. Svagzdiene M, Kumpaitiene B, Sirvinskas E, Zakelis R, Petkus V, Ragauskas A, et al. Cerebrovascular autoregulation impairment during cardiac surgery is related to postoperative cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:S3–4.

227. Szalay G, Martinecz B, Lénárt N, Környei Z, Orsolits B, Judák L, et al. . Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke. *Nat Commun.* (2016) 7:11499. 10.1038/ncomms11499

228. Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2011;115: 727–732

229. Tay TL, Savage JC, Hui CW, Bisht K, Tremblay M–È. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J Physiol.* (2017) 595:1929–45.

230. Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholi3ids: relevance to brain functional pathways. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2013;51(3)

231. Terrando N 1, Eriksson LI, Kyu Ryu J, Yang T, Monaco C, Feldmann M, et al. . Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*. (2011) 70:986–95.

232. Terrando N 2, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor–alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2010) 107:20518–22. 10.1073/pnas.1014557107

233. Terrando N 3, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, Cibelli M, Ma D, Monaco C, et al. . The impact of IL–1 modulation on the development of lipopolysaccharide–induced cognitive dysfunction. *Crit Care* (2010) 14:R88. 10.1186/cc9019

234. Tetrault S, Chever O, Sik A, Amzica F. Opening of the blood–brain barrier during isoflurane anaesthesia. *Eur J Neurosci*. (2008) 28:1330–41.

235. Thal SC, Luh C, Schaible E–V, Timaru–Kast R, Hedrich J, Luhmann HJ, et al. . Volatile Anesthetics influence blood–brain barrier integrity by modulation of tight junction protein expression in traumatic brain injury. *PLoS ONE* (2012) 7:e50752–e50712. 10.1371/journal.pone.0050752

236. Thériault P, ElAli A, Rivest S. The dynamics of monocytes and microglia in Alzheimer's disease. *Alzheimer Res Ther*. (2015) 7:41. 10.1186/s13195–015–0125–2

237. Toh, Y. L., Ng, T., Tan, M., Tan, A., and Chan, A. (2018). Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: a systematic review. *Brain Behav*. 8:e01009. doi: 10.1002/brb3.1009

238. Tsai S-J (2017) Effects of interleukin-1beta polymorphisms on brain function and behavior in healthy and psychiatric disease conditions. *Cytokine Growth Factor Rev* 37: 89 – 97

239. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. (2013) 106:161–78. 10.1093/bmb/ldt006

240. van Harten AE, Scheeren TWL, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia* (2012) 67:280–93. 10.1111/j.1365–2044.2011.07008.x

241. Varrica A, Satriano A, Tettamanti G, Pelissero G, Gavilanes AD, Zimmermann LJ, Vles HJ, Florio P, Pluchinotta FR, Gazzolo D. Predictors of Ominous Outcome in Infants who Undergo Cardiac Surgery and Cardiopulmonary By-Pass: S100B Protein. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(1):85-90.PMID: 25957579

242. Vedel, A.G. Holmgaard, F. Rasmussen, L.S. Langkilde, A. Paulson, O.B. Lange, T. et al. High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients.-*Circulation,* 137 (2018), pp. 1770-1780

243. Vide S, Gambús PL. Tools to screen and measure cognitive impairment after surgery and anesthesia. *Press Medicale.* 2018;47:e65–72.

244. Wang P, Cao J, Liu N, Ma L, Zhou X, Zhang H, et al. . Protective effects of edaravone in adult rats with surgery and lipopolysaccharide administration–induced cognitive function impairment. *PLoS ONE* (2016) 11:e0153708. 10.1371/journal.pone.0153708

245. Wang W., Wang Y., Wu H. et al Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Medical Science Monitor*. – 2014. – №20. – P. 1908–1912.

246. Wang, H. Gao, X. Lv, N. Tao, Q. Yang, D. Guo J. Acute normovolemic hemodilution combined with controlled hypotension does not increase incidence of postoperative cognitive dysfunction in elderly spinal surgery patients. *Int J Clin Exp Med*, 10 (2017), pp. 9526-9535

247. Ward RR. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium: erratum. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35:718–9.

248. Wei H, Inan S. Dual effects of neuroprotection and neurotoxicity by general anesthetics: role of intracellular calcium homeostasis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Dec 2; 47():156–61.

249. Westhoff D, Witlox J, Koenderman L, et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J Neuroinflammation.* 2013;10:122.

250. Whitaker DC, Stygall J, Newman SP. Neuroprotection during cardiac surgery: strategies to reduce cognitive decline. *Perfusion.* 2002 May; 17 Suppl():69–75.

251. Whittington RA 1, Bretteville A, Dickler MF, Planel E. Anesthesia and tau pathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2013) 47:147–55.

252. Whittington RA 2, Bretteville A, Virag L, Emala CW, Maurin TO, Marcouiller F, et al. . Anesthesia–induced hypothermia mediates decreased ARC gene and protein expression through ERK/MAPK inactivation. *Sci Rep.* (2013) 3:1388. 10.1038/srep01388

253. Whittington RA 3, Virag L, Gratuze M, Petry FR, Noel A, Poitras I, et al. . Dexmedetomidine increases tau phosphorylation under normothermic conditions *in vivo* and *in vitro*. *Neurobiol Aging* (2015) 36:2414–28.

254. Williams–Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995;274:44−50.

255. Wilson R.S., Legawa E., Bogle P.A., Bennett D.A. Influence of late — life cognitive activity in cognitive health // *Neurology.* — 2012. — № 78(15). — P. 1123–1129.

256. World Health Organization (1992) *International statistical classification of diseases and related health problems—10th revision*

257. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004 May–Jun; 29(3):257–68.

258. Xie Z, Swain CA, Ward SA, et al. Preoperative cerebrospinal fluid β–amyloid/tau ratio and postoperative delirium. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1:319–328.

259. Xing, W., Huang, P., Lu, Y., Zeng, W., and Zuo, Z. (2018). Amantadine attenuates sepsis-induced cognitive dysfunction possibly not through inhibiting toll-like receptor 2. *J. Mol. Med.* 96, 391–402.

260. Xu Z, Dong Y, Wang H, Culley DJ, Marcantonio ER, Crosby G, et al. . Peripheral surgical wounding and age–dependent neuroinflammation in mice. *PLoS ONE* (2014) 9:e96752. 10.1371/journal.pone.0096752

261. Yuan SM Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 Nov; 14(7):638–45.

262. Yuki K, Eckenhoff RG. Mechanisms of the immunological effects of volatile anesthetics: a review. *Anesth Analg*. 2016;123:326–335.

263. Zhang J, Tan H, Jiang W, Zuo Z. Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by increasing glial cell line–derived neurotrophic factor in rats. *Anesthesiology* (2014) 121:773–85.

264. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. . Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* (2010) 464:104–7.

265. Zhang S, Dong H, Zhang X, Li N, Sun J, Qian Y. Cerebral mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by promoting blood brain barrier disruption. *Behav Brain Res.* (2016) 298:158–66.

266. Zhang T, Leng Z, Liu W, Wang X, Yan X, Yu L. Suppressed expression of mitogen–activated protein kinases in hyperthermia induced defective neural tube. *Neurosci Lett.* (2015) 594:6–11.

267. Zhang X, Dong H, Li N, Zhang S, Sun J, Zhang S, et al. . Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis. *J Neuroinflammat.* (2016) 13:127. 10.1186/s12974–016–0592–9

268. Zheng, B., Lai, R., Li, J., and Zuo, Z. (2017). Critical role of P2X7 receptors in the neuroinflammation and cognitive dysfunction after surgery. *Brain Behav. Immun.* 61, 365–374. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.005

269. Zhou C, Liu J, Chen XD. General anesthesia mediated by effects on ion channels. *World J Crit Care Med.* 2012 Jun 4; 1(3):80–93.

270. Ziech, D., Franco, R., Pappa, A., & Panayiotidis, M. (2011). Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res., 711*(1-2), 167-173.

271. Zlokovic, B.V. The blood–brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* (2008) 57:178–201.

272. Бондар, Р.А. (2022) Вплив різних варіантів профілактики на когнітивну дисфункцію у ранній і віддалений післяопераційний період при отоларингологічних втручаннях із керованою гіпотензією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2(26), 233-238.

273. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Бевз, Г. В. (2020) Фактори розвитку когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, 3(92), 74-75.

274. Дацюк, О. І., Дацюк, Л. В., Бондар, Р. А. Корекція когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії. *Збірник тез наукових робіт учасників всеукраїнської науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб».* Вінниця, 2018. С. 12-13.

275. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А. Періопераційне ведення хворих: акцент на профілактику когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії. *Збірник тез наукових робіт учасників І Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих»*. Вінниця, 2017. С. 34-35.

276. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В. Використання холіну альфосцерату з метою профілактики когнітивної дисфункції у хворих, оперованих в умовах керованої гіпотензії. *Збірник тез наукових робіт учасників ІІІ Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих»*. Вінниця, 2019. С. 33-34.

277. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Дацюк, Т. О., Філоненко, Є. А., Бевз, Г. В. Профілактика ранньої когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії з керованою гіпотензією. *Збірник тез наукових робіт учасників IV Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології».* Вінниця, 2020. С. 25-26.

278. Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Бондар, Р. А., Дацюк, Л. В. Прогностичне значення факторів ризику розвитку когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій. *Збірник тез наукових робіт учасників V Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології»*. Вінниця, 2021. С.30-32.

Додатки

Додаток А 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП "Вінницької центральної районної
клінічної лікарні" Вінницької районної ради
_____ Кривов`яз О.Л.
«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Оптимізація профілактики та корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії із керованою гіпотензією.
2. **Установа, її адреса, виконавці**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, аспірант Бондар Роман Анатолійович.
3. **Джерела інформації**: 1. Бондар Р.А. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / Р.А. Бондар, О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Л. В. Дацюк // Медицина невідкладних станів. – 2020. – № 5. – С. 86-92.
4. **Впроваджено** в лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Вінницька центральна районна клінічна лікарня Вінницької районної ради»
5. **Термін впровадження**: жовтень 2020 р. - лютий 2021 р.
6. Кількість спостережень: 46 (сорок шість)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації (п.3)

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зниження частоти виникнення ранньої ПОКД, на %	29,6	32,2

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в анестезіологічній практиці
9. Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря по медичній частині
КНП «Вінницької центральної
районної клінічної лікарні» _____ Т.О. Катілова

«03» 03 2021 р.

Додаток А 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

_____ д.мед.н., проф. О.В. Власенко

«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Патогенетичне значення оксидантного стресу у формуванні післяопераційних когнітивних порушень в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії.
2. **Установа-розробник**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
3. **Розроблювачі**: Дацюк Олександр Іванович, Бондар Роман Анатолійович
4. **Джерела інформації**: 1 Дацюк О. І. Патогенетичне значення оксидантного стресу у формуванні післяопераційних когнітивних порушень в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / О. І. Дацюк, Р. А. Бондар, А. В. Костюченко, Н. В. Титаренко // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 6 (101). – С. 98-103.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів.
6. **Результати застосування пропозиції**. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів.
7. **Строк впровадження**: 2020 р.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо патогенетичного значення оксидантного стресу у формуванні післяопераційних когнітивних порушень в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії.
9. **Зауваження та пропозиції**: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів.
10. **Затверджено** на засіданні кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. (Протокол №11 від «29» 10 2020 р.)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анестезіології,

інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор _____ М.Л. Гомон

«03» 03 2021 р.

Додаток А 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Вінницької обласної
клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова
Вінницької обласної ради»
_____ Жупанов О.Б.
«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Оптимізація профілактики та корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії із керованою гіпотензією.
2. **Установа, її адреса, виконавці**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, аспірант Бондар Роман Анатолійович.
3. **Джерела інформації**: 1. Бондар Р.А. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / Р.А. Бондар, О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Л. В. Дацюк // Медицина невідкладних станів. – 2020. – № 5. – С. 86-92.
4. **Впроваджено** в лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради»
5. **Термін впровадження**: жовтень 2020 р. - січень 2021 р.
6. Кількість спостережень: 42 (сорок два)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації (п.3)

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зниження частоти виникнення ранньої ПОКД, на %	29,6	27,2

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в анестезіологічній практиці
9. Відповідальний за впровадження:

Заступник директора по медичній частині
КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР» _____ В.В. Стойка

«03» 03 2021 р.

Додаток А 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

«Вінницької міської клінічної

лікарні швидкої медичної допомоги»

_____ Фомін О.О.

«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Оптимізація профілактики та корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії із керованою гіпотензією.
2. **Установа, її адреса, виконавці**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, аспірант Бондар Роман Анатолійович.
3. **Джерела інформації**: 1. Бондар Р.А. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / Р.А. Бондар, О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Л. В. Дацюк // Медицина невідкладних станів. – 2020. – № 5. – С. 86-92.
4. **Впроваджено** в лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»
5. **Термін впровадження**: жовтень 2020 р. - січень 2021 р.
6. Кількість спостережень: 38 (тридцять вісім)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації (п.3)

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зниження частоти виникнення ранньої ПОКД, на %	29,6	29,9

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в анестезіологічній практиці
9. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП «Вінницької міської клінічної лікарні

швидкої медичної допомоги» _____ Б.В. Трохименко

«03» 03 2021 р.

Додаток А 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Подільського регіонального
центру онкології Вінницької обласної ради»
_____ Шамрай В.А.
«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Оптимізація профілактики та корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії із керованою гіпотензією.
2. **Установа, її адреса, виконавці**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, аспірант Бондар Роман Анатолійович.
3. **Джерела інформації**: 1. Бондар Р.А. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / Р.А. Бондар, О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Л. В. Дацюк // Медицина невідкладних станів. – 2020. – № 5. – С. 86-92.
4. **Впроваджено** в лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради»
5. **Термін впровадження**: листопад 2020 р. - лютий 2021 р.
6. Кількість спостережень: 45 (сорок п'ять)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації (п.3)

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зниження частоти виникнення ранньої ПОКД, на %	29,6	28,7

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в анестезіологічній практиці
9. Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з лікувальної роботи
КНП «Подільський регіональний центр
онкології Вінницької обласної ради» _____ В.В. Клибанівський

«03» 03 2021 р.

Додаток А 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Хмельницької обласної лікарні Хмельницької обласної ради»

_____ Цуглевич Я.М.

«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Оптимізація профілактики та корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії із керованою гіпотензією.
2. **Установа, її адреса, виконавці**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, аспірант Бондар Роман Анатолійович.
3. **Джерела інформації**: 1. Бондар Р.А. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / Р.А. Бондар, О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Л. В. Дацюк // Медицина невідкладних станів. – 2020. – № 5. – С. 86-92.
4. **Впроваджено** в лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної ради»
5. **Термін впровадження**: листопад 2020 р. - січень 2021 р.
6. Кількість спостережень: 36 (тридцять шість)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації (п.3)

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зниження частоти виникнення ранньої ПОКД, на %	29,6	30,4

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в анестезіологічній практиці
9. Відповідальний за впровадження:

Заступник директора по медичній частині КНП «Хмельницької обласної лікарні Хмельницької обласної ради» _____ М.Г. Шаренко

«03» 03 2021 р.

Додаток А 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

«Шаргородської міської лікарні»

_____ Чорний В.В.

«03» 03 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження** : Оптимізація профілактики та корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих після оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії із керованою гіпотензією.
2. **Установа, її адреса, виконавці**: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, аспірант Бондар Роман Анатолійович.
3. **Джерела інформації**: 1. Бондар Р.А. Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії / Р.А. Бондар, О.І. Дацюк, Н.В. Титаренко, А.В. Костюченко, Л. В. Дацюк // Медицина невідкладних станів. – 2020. – № 5. – С. 86-92.
4. **Впроваджено** в лікувальний процес «Шаргородської міської лікарні»
5. **Термін впровадження**: листопад 2020 р. - лютий 2021 р.
6. Кількість спостережень: 38 (тридцять вісім)
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації (п.3)

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зниження частоти виникнення ранньої ПОКД, на %	29,6	27,7

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в анестезіологічній практиці
9. Відповідальний за впровадження:

Заступник по медичній частині

«Шаргородської міської лікарні» _____ Е.Ф. Шелінговська

«03» 03 2021 р.

Додаток Б1

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Костюченко, А. В., Титаренко, Н. В. (2019). Патогенетичне значення оксидантного стресу у формуванні післяопераційних когнітивних порушень в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. Медицина невідкладних станів, 6(101), 98-103.
2. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Костюченко, А. В., Дацюк, Л. В. (2020) Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. Медицина невідкладних станів, 5, 86-92.
3. Бондар, Р. А. (2020) Аналіз впливу факторів ризику на розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. Медицина невідкладних станів, 6, 109-115.
4. Бондар, Р. А. (2022) Вплив різних варіантів профілактики на когнітивну дисфункцію у ранній і віддалений післяопераційний період при отоларингологічних втручаннях із керованою гіпотензією. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2(26), 233-238.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В., Костюченко, А. В. (2019) Вивчення впливу холіну альфосцерату на перебіг раннього післяопераційного періоду у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. East European Science Journal, 6(46), 11-16.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Бевз, Г. В. (2020) Фактори розвитку когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної

анестезії з керованою гіпотензією. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 3(92), 74-75.

7. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В. (2019) Корекція когнітивної дисфункції у хворих після оториноларингологічних оперативних втручань, виконаних в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. Медицина невідкладних станів, 2(97), 198-199.

8. Дацюк, О. І., Дацюк, Л. В., Бондар, Р. А. Корекція когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії. Збірник тез наукових робіт учасників всеукраїнської науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». Вінниця, 2018. С. 12-13.

9. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А. Періопераційне ведення хворих: акцент на профілактику когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії. Збірник тез наукових робіт учасників І Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих». Вінниця, 2017. С. 34-35.

10. Дацюк, О. І., Бондар, Р. А., Титаренко, Н. В. Використання холіну альфосцерату з метою профілактики когнітивної дисфункції у хворих, оперованих в умовах керованої гіпотензії. Збірник тез наукових робіт учасників ІІІ Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих». Вінниця, 2019. С. 33-34.

11. Бондар, Р. А., Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Дацюк, Т. О., Філоненко, Є. А., Бевз, Г. В. Профілактика ранньої когнітивної дисфункції у хворих після загальної анестезії з керованою гіпотензією. Збірник тез наукових робіт учасників IV Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології». Вінниця, 2020. С. 25-26.

12. Дацюк, О. І., Титаренко, Н. В., Бондар, Р. А., Дацюк, Л. В. Прогностичне значення факторів ризику розвитку когнітивної дисфункції після

отоларингологічних операцій. Збірник тез наукових робіт учасників V Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології». Вінниця, 2021. С.30-32.

Додаток Б2

Апробація результатів дисертації

- 11 Британо-Український симпозіум «Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії» (Київ, 2019) – стендова доповідь
- III Подільській всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих» (Вінниця, 2019) – стендова доповідь
- IV Подільській всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ключові питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології» (Вінниця, 2020) – усна доповідь.
- V Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Головні акценти сьогодення в невідкладній допомозі, інтенсивній терапії та анестезіології» (Вінниця, 2021) – усна доповідь.